

Sarys 1971

UNIVERSITÉ RENÉ DESCARTES
FACULTÉ DE MÉDECINE COCHIN - PORT-ROYAL

ANNÉE 1971

THÈSE

N°

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

PAR

Fathia GUESSOUS-ZGHAL

Née le 16 Décembre 1941 à Sfax (Tunisie)

Présentée et soutenue publiquement le

SUR UN CAS DE DÉFICIT EN IODOTYROSINE-DESHALOGENASE

Président : Monsieur Cl. LAROCHE (Professeur)

DACTYLO - SORBONNE

8, Rue Casimir-Delavigne
PARIS-VI*

1971

UNIVERSITÉ RENÉ DESCARTES
FACULTÉ DE MÉDECINE COCHIN - PORT-ROYAL

ANNÉE 1971

THÈSE

N°

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

PAR

Fathia GUESSOUS-ZGHAL

Née le 16 Décembre 1941 à Sfax (Tunisie)

Présentée et soutenue publiquement le

SUR UN CAS DE DÉFICIT EN IODOTYROSINE-DESHALOGENASE

Président : Monsieur Cl. LAROCHE (Professeur)

DACTYLO - SORBONNE

8, Rue Casimir-Delavigne
PARIS-VI*

1971



A la mémoire de mon père

A ma mère

A mes enfants Raja et Faïza

Qu'elles considèrent ce travail
comme un témoignage de plus de
ma tendresse et de mon affection

A mon mari

A Monsieur le Professeur Cl. LAROCHE

Professeur à la Faculté de Médecine

Médecin des Hôpitaux

Qui a bien voulu me faire
l'honneur d'accepter la
présidence de cette thèse

Avec tous mes remerciements

Ce travail a été effectué grâce à la
collaboration du Docteur R. RIVIERE,
Service Hospitalier Frédéric Joliot,
Département de Biologie,
Commissariat à l'Energie Atomique
Chef de service : Professeur C. KELLERSHOHN

A monsieur le Docteur R. RIVIERE

Qui m'a guidée tout au long
de mon travail

Avec tous mes sentiments
reconnaissants

SUR UN CAS DE DEFICIT EN
IODOTYROSINE-DESHALOGENASE

-:-

INTRODUCTION

Dans le présent exposé, nous nous proposons de rapporter un cas d'hypothyroïdie congénitale de type II c'est à dire dû à un déficit en iodotyrosine-déshalogénase.

En effet dès 1943 (Hamilton), les explorations radioisotopiques ont permis de distinguer les myxoedèmes classiques dus à une agénésie ou à une altération anatomique de la glande des cas d'hypothyroïdie liés au dysfonctionnement d'une glande normalement située, mais dont l'activité quoique généralement augmentée n'aboutissait pas à une sécrétion hormonale suffisante.

Les cas d'hypothyroïdie avec déficit en idiotyrosine-déshélogénase sont les mieux individualisées et leur caractère familial établi grâce aux études de McGirr et Hutchinson.

La physiopathologie de ce désordre a également bénéficié des travaux de Stanbury, Querido et coll.

Ensuite un travail fait à l'occasion du 18e Congrès des pédiatres de langue française a permis de retenir 8 cas appartenant à 4 fratries dont chacune comporte deux sujets atteints. Ces derniers cas ont fait l'objet des travaux de R. Joseph, Canlorbe et Job.

Il faut également mentionner les travaux

de J. Vague, S. Lissitzky, R. Simonin et J.L. Codaccioni sur plusieurs cas d'hypothyroïdie par déficit en désiodase et sur les résultats favorables qu'ils ont obtenu par le traitement à l'iode minéral.

Une quarantaine d'observations est actuellement établie.

Après un bref rappel anatomophysiologique de la glande thyroïde, nous rappellerons les différentes étapes de l'hormonosynthèse, la découverte et la place de la tyrosine-déshalogénase dans cette hormonosynthèse ainsi que son rôle important dans la récupération de l'iodure pour l'économie.

Ensuite nous rapporterons quelques cas de déficit en iodotyrosine-déshalogénase cités dans la littérature pour terminer avec le cas qu'il nous a été donné d'étudier à l'occasion d'un bilan thyroïdien fait dans le service Frédéric Joliot à Orsay (C.E.A.).

Voici donc les différents chapitres de cet exposé :

Chapitre I.

La thyroïde, glande endocrine et le métabolisme de l'iode.

1. Bref rappel anatomo-histologique. Rôle physiologique.
2. Destinées de l'iode dans l'organisme.

Chapitre II.

Hormonosynthèse et troubles de l'hormonosynthèse.

- A. La thyroglobuline.
- B. Les étapes de l'hormonosynthèse.
 1. La captation des iodures.

2. L'incorporation de l'iode dans les molécules organiques
 3. Couplage des iodotyrosines en iodothyronines
 4. Sécrétion de l'hormone thyroïdienne
 - . La protéolyse préalable
 - . La désiodation enzymatiqueHistorique : découverte de l'iodotyrosine-deshalogénase par Roche et Michel.
Son importance dans le recyclage de l'iodure ainsi récupéré.
- C. Transport des hormones circulantes et leur destinée dans l'organisme.
- D. Les différents troubles de l'hormonosynthèse.

Chapitre III.

Les moyens d'exploration de la glande thyroïde.

- A. Exploration radiologique
- B. Exploration biologique
1. appréciation de l'activité thyroïdienne
 2. analyse des composés iodés du plasma.
 3. L'épreuve à la DIT marquée
 4. l'étude directe du tissu thyroïdien.

Chapitre IV.

Quelques cas de déficit en iodotyrosine-deshalogénase tirés de la littérature.

1er cas : déficit total

2e cas : goître simple avec déficit thyroïdien en iodotyrosine deshalogénase

3e cas : cas de déficit en iodotyrosine deshalogénase associé à un autre trouble de l'hormonosynthèse.

Chapitre V.

Cas d'un déficit en iodotyrosine deshalogé-

nase.

- I. Bilan étudié au C.E.A. avant traitement
 - A. 1er bilan : résultats
 - B. 2e bilan : résultats
- II. Bilan sous traitement, son intérêt
- III. Discussion des résultats.

CHAPITRE I

LA THYROÏDE GLANDE ENDOCRINE ET LE METABOLISME DE L'IODE

1. Bref rappel anatomo-histologique , Rôle physiologique.

La glande Thyroïde située devant le larynx dans sa partie inférieure est une glande à sécrétion interne dont le tissu est très riche en iode.

Elle est formée à partir des 2e et 3e paires d'arcs branchiaux, elle apparaît comme une évagination puis s'allonge, se pédiculise et s'enfonce dans la paroi du cou. Le pédicule, ancien canal thyroéoglosse disparaît par la suite et la glande se développe par bourgeonnement formant quand elle est parfaitement constituée 2 lobes principaux d'environ 6cms de hauteur reliés par un isthme près duquel se trouve un 3e petit lobe : La Pyramide de Lalouette.

Normalement, la Thyroïde pèse environ 15 à 25g. soit environ 0,03 % du poids du corps. L'apport sanguin est très abondant comme pour toute glande endocrine.

L'innervation comporte des fibres sympathiques et vagues : il a été démontré que le corps thyroïde conserve une sécrétion hormonale normale si on coupe les nerfs afférents ou s'il est transplanté. Le système nerveux

n'influence donc pas la biosynthèse des hormones thyroïdiennes ; il interviendrait seulement pour régler l'afflux sanguin.

Histologie : La glande est formée de vésicules closes, les follicules ou acinis constituant l'unité sécrétoire dont le diamètre varie de 200 à 1000 u. Cette variation de diamètre traduit des activités sécrétoires quantitativement différentes mais non qualitativement.

La paroi du follicule est constituée par un épithélium continu d'une seule rangée de cellules qui peuvent revêtir plusieurs aspects :

- au repos ; cellules aplaties,
- en activité : cellules turgescentes et cellules hautes.

Physiologie :

L'importance de la glande Thyroïde dans tous les métabolismes n'est plus à démontrer. Rappelons quelques aspects schématiques du rôle de la Thyroïde. (29)

- Son effet sur le métabolisme protéique est très complexe et essentiel : chez l'hypothyroïdien, on observe un dépôt de mucoprotéines anormales disparaissent après traitement.

- De même, le métabolisme lipidique est sous le contrôle thyroïdien, un des tests de bon fonctionnement thyroïdien est la mesure de la cholestérolémie.

- Les Hormones Thyroïdiennes favorisent aussi l'absorption intestinale du glucose et activent la glycogénolyse.

On peut dire en bref que la Thyroïde agit sur toutes les principales fonctions physio-

logiques : croissance, respiration, érythropoïèse, psychisme etc... (46).

2. Destinées de l'iode dans l'organisme.

A. Apport exogène et Métabolisme de l'iode.

L'apport alimentaire se fait sous diverses formes :

- Iode minéral qui franchit sous cette forme la barrière intestinale,

- Iode organique : T_3 et T_4 ne sont pas modifiées, mais les autres iodoprotéines sont réduites avant absorption. L'iode passe le tractus gastro-intestinal sous forme d'iodure.

- certains colorants ou substances de contraste iodées sont absorbées sans changement.

Le besoin journalier minimum est inférieur à 125 γ /jour. Pour l'étude de la distribution de cet hologémure, on emploie des doses traceuses de radioiode qui marquent les iodures.

4 heures après son ingestion, le volume de distribution de l'iode dans le liquide extracellulaire est d'environ le $1/3$ du poids du corps.

La quantité d'iode minéral plasmatique est inférieure à 1 γ /100 ml., elle dépend des systèmes d'épuration de l'iode plasmatique : Les deux principaux systèmes sont le rein et la Thyroïde.

- La clearance rénale est d'environ 35ml/min elle est indépendante des quantités d'iode reçues.

- La clearance thyroïdienne varie avec la qualité fonctionnelle de la glande. Normalement, elle varie entre 10 à 35 ml/min.

Il existe d'autres voies de concentration et d'élimination de l'iode mais elles sont accessoires . Citons :

- la salive,
- la muqueuse de l'estomac (mais une grande partie est réabsorbée par le grêle)
- la glande mammaire.

Mais grâce à la technique des doses traceuses d'iode radioactif, on constate que la plus grande partie de la radioactivité quitte le sang très vite pour se fixer dans la Thyroïde. (46)

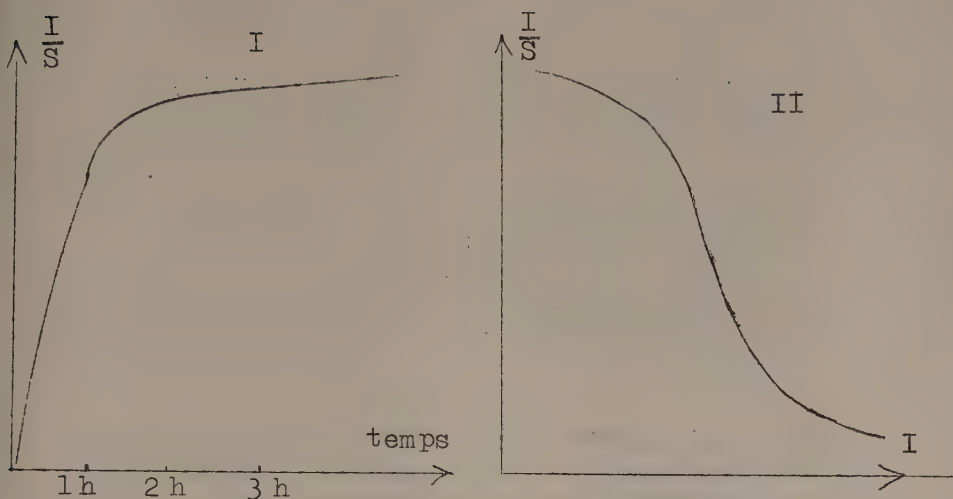
L'étude peut être faite in vivo ou in vitro :

Pour une interprétation simplifiée des résultats, on emploie des anti-thyroïdiens de synthèse qui inhibent la formation des produits organiques iodés : (Propyl-Thiouracile par exemple).

La captation de l'iodure est illustrée par les deux courbes suivantes :

La courbe I porte en abscisse le temps
en ordonnée : le rapport
 $\frac{T}{S}$: $\frac{\text{radioactivité thyroïdienne}}{\text{radioactivité sanguine}}$

L'allure de la courbe traduit le déplacement de l'iodure du sang vers la glande comme on le voit la captation se fait très vite et atteint un seuil.



La courbe II suit les variations du rapport $\frac{T}{S}$ en fonction des concentrations de T, elle montre que la capacité glandulaire pour T est limitée.

Cet iode minéral ne représente que 1 % du stock intrathyroïdien de l'iode, mais son gradient de concentration dans la Thyroïde relativement au plasma est d'environ 20 à 40, il est en rapide et libre échange avec l'iode inorganique du plasma. L'iode marqué est en effet instantanément chassé de la Thyroïde quand on le déplace par des injections importantes d'iode minéral non marqué ou quand on supprime le mécanisme de concentration de l'iode par le Thiocyanete.

Cet iode minéral est désigné par "Pool immédiatement échangeable de l'iode intrathyroïdien." (27).

Ce pool peut être modifié par de nombreux facteurs :

- Il peut être augmenté par :
 - la TSH
 - les inhibiteurs de la synthèse hormonale

la diminution du pool extrathyroïdien de l'iode minéral,

- Il peut être diminué par :

les toxiques du métabolisme cellulaire aérobie, azides, sulfides,
les poisons des cytochromes-oxydases
le fluoroacétate

En bref, tous les inhibiteurs respiratoires cellulaires.

Donc l'énergie cellulaire ainsi que l'O₂ sont indispensables au transport de l'ioduré. Il faut en plus une température et un pH optimum. (Θ voisine de 37° - pH voisin de 7).

Ces faits permettent d'impliquer un intermédiaire hautement énergétique dans le transport de l'iodure.

En outre, il semble exister un lien entre la concentration de l'iodure et les transferts actifs de Na⁺ et K⁺. Sans entrer dans les détails expérimentaux qui ont conduit à cette affirmation, on admet avec Roche et Michel que la fixation de I⁻ exige une ATPase qui dépend de Na⁺ et K⁺ et qui est sensible à l'ouabaine, le transporteur chimique pouvant être une lécithine. (46)

B. Comment s'établit ce mécanisme de concentration de l'iodure au niveau de la Thyroïde ?

Dans l'état actuel de nos connaissances, on peut seulement dire que ce mécanisme n'est pas tout à fait superposable aux mécanismes qui sont tendent la concentration de l'iodure dans les autres tissus et qu'il peut être influencé par différents facteurs : (1 - 29).

- il est activé par la TSH

- inhibé par le Thiocyanate qui inhiberait le "Trapping" et le perchlorate qui paraît agir au niveau de la glande par compétition vis à vis de l'iode ;

- nombreux facteurs physiologiques et pathologiques peuvent également influencer ce mécanisme de concentration thyroïdienne de l'iodure par exemple : l'âge, la grossesse, certaines maladies métaboliques etc...

- en outre l'énergie cellulaire est indispensable à ce mécanisme ce qui évoquerait l'intervention d'une Peroxydase.

CHAPITRE II

HORMONOSYNTHESE ET TROUBLES DE

L'HORMONOSYNTHESE

A. La Thyroglobuline.

C'est l'élément actif principal de la substance colloïde au sein de laquelle s'effectue l'hormonosynthèse.

La Thyroglobuline humaine est une glycoprotéine de PM = 650.000 de PISOÉLECTRIQUE 4,5.

Elle est constituée de 4 chaînes polypeptidiques avec les acides aminés terminaux suivants :

- l'acide aspartique pour deux chaînes,
- la sérine
- la glycine.

A côté de la Thyroglobuline semblent exister en très faible quantité deux autres composés iodés :

. l'un de constante de sédimentation 4S ; on le désigne par protéine S1 ou Thyroalbumine.

. l'autre sédimente avec la fraction nucléaire, le rôle de ces deux composés n'est pas bien déterminé. On constate cependant qu'ils sont sujets à des variations quantitatives dans certains états pathologiques thyroïdiens.

De même que dans ces derniers cas des idio-protéines anormales ont pu quelquefois être identifiées.

Grâce aux techniques de la microscopie électronique, de l'autoradiographie et de l'histo- chimie il est prouvé actuellement que :

- la synthèse de la Thyroglobuline se fait à l'intérieur de la cellule,

- sa sécrétion se fait ensuite dans la lumière folliculaire,

- son iodation au sein de la colloïde,

- sa phagocytose donne naissance à de petites vacuoles qui fusionnent avec les lysosomes. Ces phagolysosomes seuls subissent ensuite une protéolyse acide libérant des iodothyronines (T_3 et T_4) qui passent dans le sang, et des iodotyrosines qui subissent la désiodation. La Thyroglobuline elle-même ne peut pas passer intacte dans le sang.

B. Les Etapes de l'hormonosynthèse.

1. Captation des iodures : elle a été ébauchée dans le chapitre précédent. Rappelons simplement qu'elle exige de l'énergie apportée par une AT Pase. Qu'il existe un mécanisme de concentration de l'iode qui ne semble pas être passif mais évoquant plutôt l'intervention d'une peroxydase.

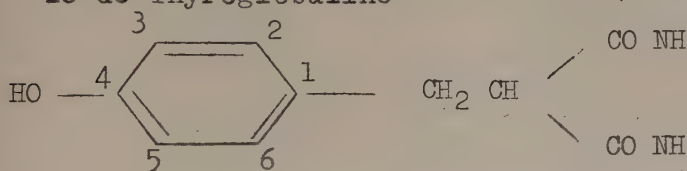
2. Incorporation de l'iode dans les molécules organiques: Elle conduit à la formation des iodotyrosinés.

Le caractère spécifique du corps Thyroïde n'est pas tant de concentrer l'iodure (car il peut capter d'autres anions) que d'incorpo-

rer l'halogène dans les protéines. La Thyroïde contient environ 1/5e de l'iode Total, alors qu'elle ne représente que 0,03 % du poids du corps, elle est très avide d'iode (dont 1% seulement est sous forme minérale comme nous l'avons vu) (46)

L'organification de l'iode est quasi instantanée. En effet, après injection d'une dose traceuse d'iode radioactif à la souris, de l'iode marqué fixé aux protéines est décelable dès la 11e seconde ; la proportion d'iode protéique augmentant par la suite.

- Première étape : l'iodation des résidus Thyrosyl : qui se fait au sein de la molécule de Thyroglobuline



Le mécanisme de cette iodation n'est pas totalement élucidé ; In vitro, il a pu être réalisé mais en très petite quantité et la réaction est très lente, elle est stimulée par des traces de cuivre, de Flavine mononuléotide

C'est une réaction d'oxydation, qui déplace l'H de sa position 3 dans le radical Thyrosyl et y substitue I_2 . Mais cet I_2 a été au préalable lui aussi oxydé par perte d'un électron.

In vivo cette réaction est favorisée par la TS H ; de plus elle conduit à une plus grande quantité d'iodothyrosine et la vitesse de la réaction est plus grande. Un Enzyme est-il indispensable, est-il besoin plutôt de deux enzymes ? car il y a d'abord oxydation de I en

I_2 , puis oxydation de l'H en position 3 auquel se substitue I_2 .

S'agit-il d'une Péroxydase non spécifique ou d'une Tyrosine iodose ? L'existence de cette dernière quoique non encore établie semble probable.

Quel que soit le mécanisme de cette iodation le résultat en est la formation de :

- 3 Mono-iodo-tyrosine,
- 3-5 diiodo-tyrosine.

La Radioautographie a montré que l'iode organique est localisé dans la colloïde et comme l'iodure s'y trouve aussi, il est fort probable que les mécanismes d'iodation se font dans la colloïde.

Mais les radioautographies réalisées après des temps très brefs suivant l'injection de radioiode ont montré de l'iode protéique dans les cellules folliculaires ce qui fait que ce problème, de localisation est encore l'objet de discussions passionnées.

3. Couplage des iodotyrosines en iodothyronines.

Chez le rat ayant reçu une dose d'iode radioactif, la radioactivité est retrouvée d'abord sous forme de 3- MJT, puis celle-ci décroît tandis que 3-5 DJT augmente, les iodothyronines marquées n'apparaissent que plus tardivement. Il y a donc deux étapes distinctes:

- D'abord formation des iodotyrosines
- ensuite biosynthèse des iodothyronines.

Comme par ailleurs, il y a présence simultanée de DIT et de T_4 dans la molécule de

Thyroglobuline l'hypothèse que la synthèse de T_4 se ferait par condensation de deux molécules de DIT est très vraisemblable (Hypothèse de Harrington).

En suivant le même raisonnement T_3 proviendrait de la condensation de 1 MIT + 1 DIT. En tout cas l'hypothèse que T_3 se formerait à partir de la déshalogénéation partielle de T_4 est à exclure. Il n'a pas été isolé jusqu'à présent de T_4 -déiodase dans la thyroïde.

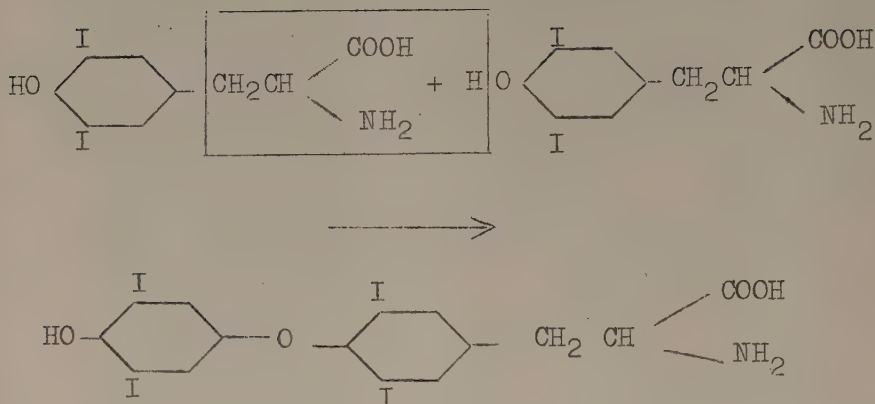
Cette condensation se fait-elle grâce à l'existence d'un enzyme ou bien s'agit-il d'un phénomène purement chimique ? Aucun enzyme n'a pu être caractérisé jusqu'à présent.

- In vitro : La formation de T_4 a été réalisée pour la première fois par Mutzenbacher en partant de l'hypothèse de Harrington :

- L'incubation d'une solution alcaline de DIT entraîne la formation de petites quantités de T_4 . cette réaction nécessite la présence d'oxydants.

- L'iodation de protéines par I_2 en présence d'oxydants permet également d'obtenir d'infimes quantités de T_4 .

Roche et Michel ont retenu également le schéma de Harrington : condensation de 2 DIT avec perte d'un radical alanine.



Hillmann a montré que la condensation de DIT avec un composé voisin, l'acide diiodo-hydroxy-phénylpyruvique (D.I.H.P.P.A.) pouvait aboutir à de plus grandes quantités de thyroxine (29-41).

Enfin de la T4 a pu être formée par iodation de la caséine.

- In Vivo.

Dans tous les cas de formation expérimentale de T4 il ressort que le rendement est très faible et l'agent iodant en très grande quantité. En outre la vitesse de la réaction est plus grande sur un échantillon de tissu thyroïdien que sur un homogénat de cellules thyroïdiennes. Aussi l'hypothèse d'un facteur enzymatique est-elle toujours à retenir. De même l'importance de facteur spaciaux semble manifeste.

D'autres facteurs influencent cette condensation

- elle est favorisée par la TSH, des oxydants légers (iode en faible quantité par exemple),

- elle est inhibée par l'iode à fortes doses, les sulfonamides, le thiouracile ...

Le lieu de cette condensation est encore la molécule de Thyroglobuline,

En effet, MIT, DIT, T₃ et T₄ ne peuvent être extraits à l'état libre des homogénats de tissus thyroïdiens qu'en très faible quantité (53).

4. Situation de l'hormone thyroïdienne.

La thyroglobuline subit une protéolyse avant de passer dans la circulation sanguine et une déshalogénéation sélective.

a. Quels sont les enzymes responsables de la protéolyse ?

Ce sont des protéases solubles d'origine cathepsique situées dans la colloïde et non spécifiques.

L'une de ces protéases a été isolée et purifiée elle serait plus efficace sur l'hémoglobine.

Le résultat de cette protéolyse est la libération de T₃, T₄, DIT, MIT.

Pour T₃ et T₄, elles passent directement dans le capillaire périfolliculaire

b. La désiodation de MIT et DIT.

Quant à MIT et DIT, elles ne sont pas normalement libérées dans le sang, mais un autre enzyme intervient et assure leur déshalogénéation, cette iodotyrosine-déshalogénase a été mise en évidence en 1952 par Roche et Michel, nous reviendrons plus en détail sur sa découverte et son rôle (47-48). Elle est

stéréospécifique, c'est-à-dire qu'elle n'attaque que les iodotyrosines d'origine naturelle de la série Lévo-gyre.

L'intérêt en est la récupération de l'iode minéral libéré et dont la quantité est loin d'être négligeable. Les iosotyrosines renferment en effet la majeure partie de l'iode thyroglobulinique.

L'iode ainsi récupéré sert à la synthèse de nouvelles molécules de thyroglobuline.

On conçoit dès lors l'importance de cet enzyme et les troubles pouvant en découler s'il faisait défaut, qui ont fait l'objet de plusieurs observations auxquelles viendra s'ajouter le cas personnel étudié ici.

On conçoit également que les troubles résultant du défaut de cet enzyme et qui sur le plan du raisonnement biologique se traduisent par une perte d'iode, on pourrait être tenté de les corriger non par un apport d'hormone thyroïdienne mais simplement par un apport iodé accru comme l'a préconisé Stanbury (57-58).

L'iode minéral libéré grâce à l'iodotyrosine-désiodase serait ce "second pool de l'iode minéral intrathyroïdien" non immédiatement échangeable décrit par Halmi et Pitt-Rivers (27).

Il existe donc un véritable cycle interne de l'iode, l'iodotyrosine déshalogénase fait réaliser une économie considérable d'iode à la thyroïde qui se trouve ainsi parfaitement adaptée au métabolisme de cet oligo-élément.

Un petit mot d'historique, sur la mise en évidence et le rôle physiologique de cette déshalogénation enzymatique :

L'iodotyrosine déshalogénase n'a pu être isolée à l'état pur des microsomes. Son existence n'est plus cependant à discuter ainsi que son rôle physiologique important dans l'économie thyroïdienne. Nous rappellerons en bref les recherches de Roche et Michel et Lissitzky, qui ont abouti à cette découverte fondamentale en 1952 (48-47).

Deux groupes d'observations ont orienté leur recherche.

- D'une part la déshalogénéation enzymatique de divers dérivés chlorés ou bromés du méthane est opérée par des coupes ou des des extraits de foie de rat.

- Par ailleurs, l'ingestion de diiodotyrosine conduit à l'excrétion urinaire d'une certaine quantité d'I sous forme d'halogénure comme pour les dérivés halogénés du Méthane. métabolisés par le foie. Aussi l'étude de la désiodation par le foie a-t-elle été abordée par Hartmann, puis continuée par Roche Michel et coll. sur le foie et d'autres organes.

Ils ont fait agir des coupes de corps thyroïde immergées dans un liquide isotonique sur des iodotyrosines et sur la T4 marquée à l'I¹³¹. Ils étudièrent la mise en liberté des iodures formés. Des essais analogues ont été effectués avec d'autres tissus.

La diiodotyrosine est déshalogénée par ces coupes de tissus. Cette déshalogénéation serait due soit à l'action d'une désiodase conduisant à un dérivé monoiodé puis à la tyrosine, soit à l'action d'une transaminase donnant naissance à l'acide 3-5 diiodo-4-hydroxyphenylpyruvique, corps qui se désiode spontanément en milieu aqueux. Dans ce der-

nier cas la formation de MIT serait très improbable.

Il convenait par la suite de suivre le devenir de cet iode libéré pour donner une signification physiologique à cette déshalogénation.

Si les iodures marqués libérés entrent à nouveau dans le cycle de la thyroxinogénèse, on doit trouver des acides aminés radioactifs dans la thyroglobuline des coupes ayant donné naissance à ces iodures.

La fixation de l'iode sur la thyroglobuline étant un processus indépendant de la protéinogénèse, la présence d'A.A. marqués ne pourrait être due qu'à leur formation au sein de la molécule de thyroglobuline par réaction avec l'iode.

Donc la mise en évidence d'A.A. iodés radioactifs dans la thyroglobuline témoignent d'une réutilisation de l'iode des A.A. métabolisés.

Par ailleurs le fait qu'une fraction importante de la radioactivité de T4 et de DIT marquées est rapidement retrouvée dans divers organes (foie, intestin en particulier) suggère, que les A.A. iodés pourraient être non seulement fixés mais déshalogénés par ces organes. L'étude a été donc étendue sur d'autres tissus pour établir leur action désiodante.

Nous n'entrerons pas dans le détail des techniques et du matériel d'étude, notons simplement les conclusions suivantes qui ont pu être dégagées.

1) Le corps thyroïde désiode spécifiquement la MIT et la DIT il est sans action sur T3 et T4, le foie, l'intestin et le rein se compor-

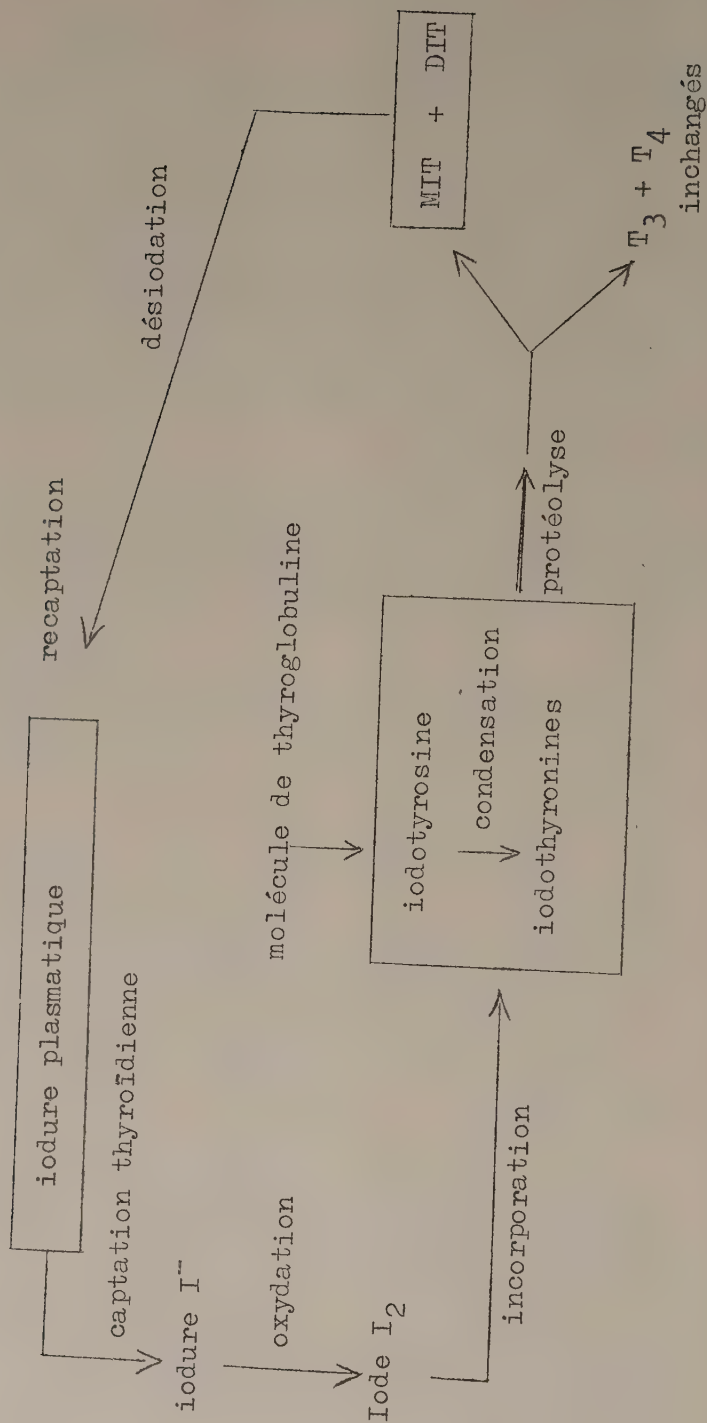
tent de même avec une intensité plus ou moins grande selon l'espèce animale.

2) Quel est le mécanisme de cette action désiodante ? De la DIT marquée a été mise en présence de coupes de corps thyroïde et l'on a identifié par radiochromatographie la nature et le taux des produits iodés prenant naissance au cours de la déshalogénation.

On trouve trois tâches importantes dont les RF. correspondent à la DIT, à la MIT et aux iodures minéraux.

La présence de MIT prouve donc que la déshalogénation de DIT doit être attribuée à une désiodase et elle infirme l'action d'un système oxydant ou transaminant.

Pour résumer voici un schéma récapitulatif de la biosynthèse des hormones thyroïdiennes.



C - Transport des hormones circulantes
et leur destinée dans l'organisme

Les iodothyronines radioactives ajoutées au plasma ne sont pas dialysables mais cependant extractibles par le n-butanol, ce qui permet de considérer que l'iode hormonal est fixé de manière labile aux protéines plasmatiques.

1) Les Protéines liant la thyroxine ou TBP (Thyroxin-Binding Protein) ont été surtout caractérisées grâce à l'électrophorèse sur papier qui a permis de distinguer : (46-29).

- une fraction migrant entre les $\alpha 1$ et $\alpha 2$ globulines qui fixe également T₃ : TBG c'est la plus importante,
- une fraction préalbuminique TBPA.
- une fraction albuminique TBA.

Le sérum humain normal renferme environ 13 μg de TBP/100 ml. T₄ est unie aux TBP sous forme de complexe TBP. T₄ qui est susceptible de se dissocier selon l'équilibre.



Cette équation traduit l'existence d'une infime quantité de T₄ libre, elle serait inférieure à 10⁻¹⁰ μg soit environ 0,1% de T₄ totale. FT₄ aurait cependant une grande importance physiologique elle serait la seule forme active, la forme liée étant une forme de stockage et l'équation $\text{TBP} \cdot \text{T}_4 \rightleftharpoons \text{TBP} + \text{T}_4$ évoluerait toujours dans le sens de l'apparition de T₄ libre. On devrait du reste écrire TBG plutôt que TBP car parmi les fractions caractérisées à l'électrophorèse TBG est la plus importante et semble être la plus avide de T₄.

L'affinité de TBG pour T3 est plus faible ce qui expliquerait que la diffusibilité de T3 serait plus grande et peut être aussi plus grande serait son activité biologique. T3 serait deux à cinq fois plus active que T4, mais elle est relativement à T4 en très faible quantité dans le sang.

D - Les troubles de l'hormonosynthèse.

A chacun des principaux stades de l'hormonogénèse correspond une anomalie métabolique congénitale. Aussi une classification des troubles de l'hormonosynthèse a-t-elle pu être établie en différents types suivant le stade perturbé (30-31).

1) Type I : anomalie d'incorporation de l'iode dans les molécules organiques.

Depuis l'observation de Stanbury et Hedge en 1950 d'autres observations ont été publiées.

Le type I est facile à identifier grâce à une épreuve fondamentale à effectuer dans ce cas : l'épreuve au thiocyanate toujours positive (53).

2) Type II : anomalie de désiodation des iodotyrosines par déficit en iodotyrosine-déshalogénase.

3) Type III : Anomalie de condensation des iodotyrosines, en iodothyronines. Le premier cas a été identifié en 1943 par Hamilton. On n'en connaît que peu de cas certains, c'est-à-dire identifiés par l'examen biochimique d'une biopsie thyroïdienne qui met en évidence l'excès d'iodotyrosines MIT et DIT et relativement peu d'iodothyronines, l'épreuve au Thiocyanole est (-).

4) Type IV : Anomalie de libération desiodothyronines, individualisée par De Groot et Stanbury sous le nom de "goîtres congénitaux avec iode sérique insoluble dans le butanol". En effet on trouve dans le sérum une fraction N.B.E.I. toujours importante donc une protéine non hormonale. Sa nature est encore peu connue mais elle a été identifiée également dans certains cas de cancers. thyroïdiens et de thyroïdite d'Hashimoto.

Cette anomalie serait secondaire à un défaut de la protéolyse ou de la synthèse de la thyroglobuline.

5) Type V. Anomalie de captation des iodures. Peu de cas ont été publiés. Trois observations d'hypothyroïdies congénitales avec un goître volumineux et dont la fixation d'iode radioactif est très basse ont été étudiées par Stanbury. Celui-ci a mis en évidence un défaut de captation en incubant du tissu thyroïdien in vitro dans une solution d'iodures radioactifs.

La cause de cette anomalie de captation n'est pas connue, le mécanisme de la captation des iodures par la thyroïde normale n'étant pas lui-même tout à fait élucidé.

De même les mécanismes de chacun des types classés n'est pas entièrement connu, seule l'anomalie de Type II peut être attribuée avec certitude à un trouble enzymatique, tandis que les autres défauts peuvent aussi bien résulter d'une anomalie de structure des protéines thyroïdiennes. En outre l'absence de frontières bien délimitées entre les différents types biologiques vient ajouter à la complexité du problème. Enfin, l'association de différents troubles de l'hormonosynthèse peut se rencontrer également (30-31).

Ainsi cette classification quoique satisfaisante pour l'esprit, demeure grevée de nombreuses incertitudes.

En fait, ce qui est particulier à chaque trouble de l'hormonosynthèse n'est pas tant tel désordre biochimique mais le fait que ce dernier quel qu'il soit se retrouve toujours chez plusieurs membres de la même famille. L'autonomie des anomalies congénitales de l'hormonogénèse est surtout d'ordre génétique.

CHAPITRE III

MOYENS D'EXPLORATION DE LA GLANDE THYROÏDE

Les moyens sont nombreux et variés, de routine ou spécialisés ; nous ne retiendrons dans ce chapitre que les moyens capables d'orienter vers un trouble de l'hormonosynthèse en nous attardant plus particulièrement sur les résultats en cas de déficit en iodothyrosine-déshalogénase.

A - Exploration radiologique du squelette.

C'est un examen fondamental chaque fois que le diagnostic d'hypothyroïdie est porté.

Les signes à rechercher sont :

- un retard osseux apprécié à l'aide de tables de maturation du squelette normal,
- dysgénésie épiphysaire : donnant un aspect fragmenté aux points d'ossification,
- des dysmorphies osseuses à rechercher surtout au niveau des os du carpe, du tarse et des vertèbres lombaires.

C'est un examen intéressant dans toutes les formes étiologiques de Myxoedème, et pour suivre l'effet bénéfique d'un traitement substitutif (7).

Mais en tenant compte en particulier de la dysgénésie et des dysmorphies osseuses, cet examen nous apprend que les formes à début apparemment tardif peuvent correspondre en réalité à une hypothyroïdie congénitale.

C'est ce qui ressort de l'étude de plusieurs observations et où l'étude radiologique a permis d'assigner à la maladie un début très précoce, voire même anté-natal .

C'est donc un bon élément d'orientation vers un trouble congénital quelle que soit la période de sa découverte.

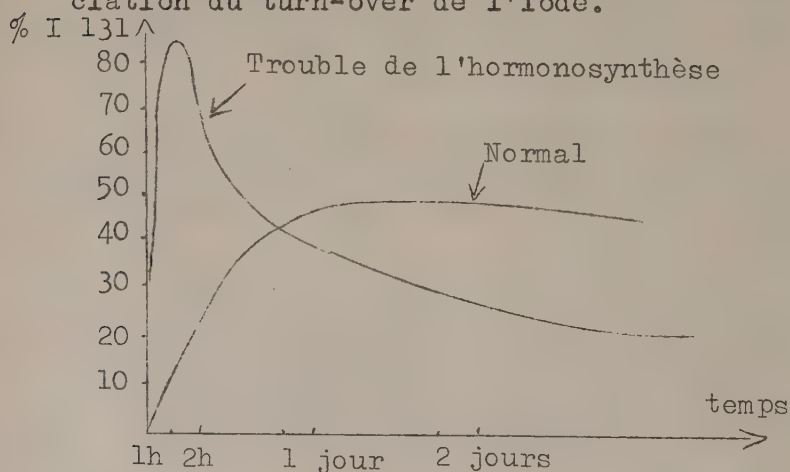
B- Exploration biologique.

1) Appréciation de l'activité thyroïdienne par :

a) l'étude de la courbe de fixation thyroïdienne de l'iode marqué.

On étudie ainsi la cinétique thyroïdienne. Les isotopes utilisés sont :

- I^{132} de très courte période, entraînant une irradiation minime, de très grand intérêt chez l'enfant,
- I^{131} , le plus employé car il est le plus facilement maniable, sa période est de 8 jours
- I^{125} de période 60 jours, permettant une étude très prolongée surtout dans l'appréciation du turn-over de l'iode.



La courbe étudie deux phases successives.

- une phase anorganique de fixation (the up-take)
- une phase de fuite iodique de la glande avec décroissance des produits radioactifs excrétés (the release).

Les valeurs moyennes de la portion ascendante de la courbe sont mesurées à la 2e, 6e, 24e et 48e heure.

Normalement on trouve, à la 2e heure une valeur d'environ 20 % de la dose administrée, 30 % à la 6e heure, 45 % à la 24e heure et presque autant à la 48e heure.

Mais il faut tenir compte de nombreux facteurs physiologiques comme le fait observer M. Tubiana (60-61).

Chez les sujets normaux la fixation diminue régulièrement avec l'âge. M. Tubiana a de plus trouvé une corrélation significative entre le poids de la thyroïde et la fixation à la 6e et 24e heure.

En outre, la captation est vraisemblablement influencée par l'apport alimentaire en iode.

La branche descendante renseigne sur la rapidité de la sécrétion et du débit périphérique de l'hormone, le degré de la pente dessiné sur papier semilogarithmique donne le demi temps de la fuite de la radioactivité au niveau de la glande il est normalement d'environ :

100. jours.

Interprétation des résultats :

Un taux de fixation bas et qui ne revient pas à la normale après injection de TSH signe l'existence d'une dysgénésie thyroïdienne.

Une fixation normale ou supérieure à la normale, dans un contexte clinique évoquant le myxoedème oriente vers l'existence d'une erreur congénitale de l'hormonosynthèse.

Dans le cas de déficit de type II non traité, la fixation thyroïdienne de radioiode est le plus souvent élevée et la courbe traduit une fuite rapide.

Parallèlement aux mesures de fixation thyroïdienne, on relève la radioactivité plasmatique en général à la 24e heure de l'administration de la dose d'iode ; cette radioactivité est exprimée en % de cette dose par litres de plasma.

Normalement on trouve :

- iode radioactif total : environ 0,5 % /litre
- iode radioactif lié aux Protéines ou PBI 0,05 %
- le rapport $\frac{\text{PBI}}{\text{iode radioactif total}}$ déficit l'index de conversion

Chez le sujet hypothyroïdien :

- L'iode sérique radioactif total est soit abaissé soit normal ou augmenté évoquant un trouble de l'hormonogénèse (en dehors d'une saturation iodée).

b) La scintigraphie Thyroïdienne.

Elle permet de déceler :

- les thyroïdies ectopiques,
- l'hétérogénéité ou au contraire la fixation uniforme au niveau du tissu thyroïdien.

Elle permet également de donner une valeur approximative du poids de la glande en fonction de son étendue, faisant parfois découvrir des goîtres volumineux mais inaccessibles entièrement à la palpation (goître plongeant par exemple).

2) Analyse des composés iodés du plasma.

a) L'extraction par le butanol :

Les iodoprotéines ne sont pas solubles et précipitent, mais T3 et T4 qui sont faiblement liées à leurs protéines vectrices passent dans le butanol acide ainsi que les iodures et les iodotyrosines (si ces dernières se trouvent anormalement dans le sang) le Butanol est ensuite lavé avec NaOH4N, iodures et iodotyrosines passent dans la phase aqueuse les iodothyronines demeurent en solution dans le butanol.

Chez le sujet normal, l'iode organique non extractible par le butanol est $< 1 \mu\text{g} / 100 \text{ ml}$ et $< 20 \%$ de l'iode organique. Si on trouve une valeur nettement supérieure on peut affirmer l'existence d'iodoprotéines circulantes anormales dont l'identification nécessite d'autres méthodes.

b) Résines échangeuses d'Iode.

Elles ne nécessitent qu'une faible dose d'iode radioactif entraînant une irradiation très modérée de la Thyroïde d'où leur intérêt.

Nous mentionnerons ici la technique mise au point par Blanquet et Meyniel. Simple et efficace, elle permet une séparation rapide des composés iodés en trois fractions. Elle utilise deux petites colonnes contenant l'une Dowex 50 x 2 et l'autre placée au-dessous

Dowex 1 x 2, une élution est ensuite effectuée (5-43-44).

- La première colonne Dowex 50 x 2 retient l'iode hormonal T3 et T4

Nt : $5,1 \pm 1,28 \mu\text{g} / 100 \text{ ml.}$

- La deuxième colonne retient les iodures,

- Le liquide d'élution serait composé d'iode organique non hormonal et correspondrait pour Elting et Vallée à l'iode non extractible par le butanol. Les valeurs normales trouvées sont de $1,117 \pm 0,34 \text{ mg} / 100 \text{ ml.}$

Cette méthode a l'avantage de permettre après administration d'une faible quantité d'iode radioactif (20 à 30 uc) un fractionnement rapide de l'iode plasmatique et la sélection des malades chez lesquels il existe des composés iodés anormaux. Elle est intéressante en cas de déficit de type II.

c) Chromatographie.

C'est la meilleure méthode ; elle doit s'effectuer dans au moins deux solvants de manière à pouvoir séparer certains corps ayant des RF très voisins pour un même solvant (60).

La chromatographie des composés butanol-solubles sans hydrolyse préalable permet de reconnaître essentiellement :

- Les iodothyronines, T4 et, en quantité moindre : T3.

- Les iodotyrosines : chez le sujet normal elles ne sont pas décelables. En effet lorsque la déshalogénéation de ces corps est normale, leur durée de présence dans le plasma est

brève et il faudrait que leur sortie hors de la thyroïde soit très importante pour qu'on en trouve dans le plasma. Leur présence suggère donc l'existence d'un déficit en iodotyrosine-déshalogénase, ce déficit pouvant être thyroïdien ou périphérique ou les deux à la fois.

En ce cas l'étude du rapport MIT/DIT est d'un grand intérêt car la proportion de MIT serait d'autant plus grande que le déficit est plus profond. Dans le tissu thyroïdien normal le rapport MIT/DIT est < 1 .

d) Le test au Thiocynate.

S'il est positif il évoque surtout un trouble de l'hormonogénèse de type I. En cas de déficit de type II il est en général négatif. Il est souvent utile de le pratiquer d'abord pour éliminer un autre trouble de l'hormonogénèse ensuite pour éliminer ou confirmer une association possible d'un déficit de type II avec un autre trouble thyroïdien donnant un test au thiocynate positif.

3) L'Epreuve à la DIT marquée.

Préconisée par Stanbury et collaborateurs en 1955.

Elle est fondamentale à pratiquer en cas de suspicion de déficit en iodotyrosine-déshalogénase, elle est "pathognomonique".

Lorsqu'on administre à un sujet normal des L. iodotyrosines marquées à l'I 131 per os ou par voie I.V. on ne retrouve dans les urines qu'une faible proportion d'iode sous forme iodotyrosinique variable selon qu'il s'agit de L-MIT ou de L-DIT et selon le mode d'administration en règle générale, on trouve moins de 5 %.

Lorsqu'il existe une anomalie de désiodation, l'urine des premières heures contient une quantité de L-iodotyrosines marquées > à 25 % de la dose administrée.

Il s'agit d'une épreuve très démonstrative mais c'est une méthode indirecte valable seulement pour l'étude de la désiodation périphérique.

4) Etude directe du tissu thyroïdien.

Cette étude a pu être faite après exérèse chirurgicale de goîtres volumineux qu'on met à incuber in vitro, avec des iodotyrosines marquées.

En cas de déficit en déshalogénase, le tissu thyroïdien au lieu de libérer les iodures comme il le fait normalement n'en libère pas. D'autre part l'examen biochimique du parenchyme glandulaire montre qu'il est pauvre en iode stable et que sa teneur en iodotyrosine est plus forte que sa teneur en iodothyronines. (47, 48, 26).

En conclusion.

On insistera surtout sur l'intérêt de résines échangeuses d'ions dans la séparation des composés organo-iodés, comme dans la préparation préalable aux chromatographies sur papier des composés organo-iodés de l'urine.

Importance également de l'épreuve à la DIT marquée.

On attirera l'attention également sur l'intérêt de répéter les mêmes examens à quelques mois d'intervalle car la thyroïde sous l'influence d'une opothérapie substitutive peut stocker assez d'iode et pendant une période assez longue pour donner une première fois des

résultats faussement normaux même si on a pris la précaution d'arrêter le traitement 1 ou 2 mois auparavant. C'est le cas du reste de la petite C. C. que nous rapportons ici.

Cette observation s'applique au taux de l'hormonémie et surtout à l'allure de la courbe de captation.

Ceci appelle une dernière remarque. Il ne faut jamais s'arrêter aux tests de routine devant un goître avec ou sans hypothyroïdie manifeste, mais faire une enquête familiale et des investigations plus poussées à la recherche d'un trouble de l'hormonosynthèse de type II qui n'est pas aussi rare qu'il est admis de le croire jusqu'à présent, si on avait pris la précaution de le rechercher systématiquement avant d'instituer tout traitement.

CHAPITRE IV

Quelques cas de déficit en iodotyrosine-déshalogénase rapportés dans la littérature.

Une quarantaine d'observations environ de déficit en désiodase est actuellement établie. Nous en rapporterons quelques unes pour illustrer les différents aspects observés.

En effet le trouble en iodotyrosine-déshalogénase peut être total avec fuite massive des iodotyrosines dans les urines, partiel ; (périphérique ou thyroïdien). De même il peut s'associer à un autre trouble de l'hormonosynthèse. Enfin certaines relations ont été évoquées entre goître endémique ou sporadique et désiodase tissulaire (8).

1er cas : cas de déficit avec goître et hypothyroïdie.

1ère observation :

Rapportée par Giraud, Lissitzky et coll. concernant l'enfant G.B. Ce dernier a bénéficié d'une exploration particulièrement complète grâce aux études réalisées dans le service Frédéric Joliot à Orsay. (24)

Etude clinique :

L'enfant G. B... est hospitalisé le 9 mars 1961 pour troubles de l'Etat Général. Cet enfant âgé de 5 mois est né à terme d'une grossesse normale. C'est le 1er né de parents consanguins.

Depuis quelque temps, environ 1 mois avant son hospitalisation, il présente une toux quinteuse, une perte de l'appétit et de la constipation.

A l'examen, on note un abdomen tendu, une hernie ombilicale et une hernie inguinale droite, une difficulté respiratoire, une macroglossie et la présence d'un goître volumineux dont la nature thyroïdienne a été vérifiée par biopsie.

Etude Biochimique :

Le taux de Cholestérolémie était de 1,24g/l. Le taux de PBI de 3,3 $\mu\text{g}/100\text{ml}$. La fixation thyroïdienne de l'iode ^{131}I (25 μc) donne les résultats suivants :

à la 6e heure : 47 %
à la 24e heure : 9 %
à la 48e heure : 7 %

La séparation sur résine des composés iodés du plasma donne :

- fraction I : 32,2 %
- fraction II : 8,8 %
- fraction III : 59 %

L'analyse sur séphadex du sérum et des urines donne après une prise de 25 μc d' ^{131}I :

dans le sérum : (24 heures après)

Radioactivité liée aux B.E.I.	: 28,2 %
Radioactivité liée aux N.B.E.I.	: 18,2 %
Iodure	: 30 %
MIT + DIT	: 26,6 %
hormone libre	: 0 %

dans les urines : répartition de la radioactivité après la même prise d'I¹³¹ : chromatographie bidimensionnelle :

1) de 0 à 6 heures	2) de 6 à 24 heures
composé X	23,9 %
iodure	49,3 %
MIT + DIT	3 %
front	23,8 %
	50,4 %
	5,6 %
	8,4 %
	32,3 %

Le composé X donne de la MIT après traitement par HCL à température ambiante. Il s'agit vraisemblablement d'un dérivé, N- substitué de MIT.

Le composé F serait constitué en majeure partie de MIT + X

Le test à la DIT marquée : 50 μ c de 3-5 di-iodo-l-tyrosine marquée à l'I¹³¹ : 1 heure après injection on trouve :

Radioactivité éluée avec les protéines	: 28,6 %
Iodure	3 %
DIT	66,3 %

- Interprétation des résultats.

L'allure de la courbe de fixation (fixation rapidement élevée suivie d'une décharge rapide), la mise en évidence des iodotyrosines dans le sang et les urines et le résultat franchement positif du test à la DIT marquée ont pu établir de façon certaine le déficit total en iodotyrosine-déshalogénase. Comme la con-

séquence en est une fuite iodée, un traitement compensateur par une solution de lugol apportant 1,25 mg d'iode par jour a été institué, à l'âge de 14 mois.

Evolution :

Sous l'influence du traitement commencé à 14 mois : 1 goutte de lugol/jour l'évolution a été favorable, le psychisme a subi une nette amélioration.

Avant le traitement le quotient de développement QD était =0,35
après traitement le QD est passé à 0,67, mais le tracé E.E.G. reste toujours un peu altéré. L'évolution osseuse est normale.
Fait essentiel : le goître a totalement disparu.

Mais comme il a été déjà précisé, ce n'est qu'un traitement compensateur et les manifestations biochimiques de ce déficit ont persisté avant et après traitement, cependant les iodotyrosines n'ont plus été détectables dans le sang vraisemblablement en raison de leur grande vitesse d'élimination par l'urine.

De même le taux de P.B.I. s'est élevé après traitement à 8,1 $\mu\text{g}/100\text{ml}$ dont 4,5 μg B.E.I. ce fait ajouté à l'heureux effet du traitement est en faveur de l'absence d'un trouble associé de la synthèse intra-thyroïdienne des hormones.

Un examen histologique du fragment biopsié a pu être pratiqué : il a montré une anisocaryose notable et quelques mitoses cellulaires. Mais de telles constatations histologiques sont assez courantes dans les troubles de l'hormonogénèse et la bénignité est de règle (9- 29)
-30 - 66)

Enquête génétique.

Le caractère familial des troubles de l'hormonogénèse est bien établi grâce aux études de McGirr et Hutchinson sur l'observation d'une famille de rétameurs nomades. Cette étude a été faite sur cinq générations. La fréquence des mariages consanguins y est remarquable. Les parents sont normaux. Tout ceci est en faveur de la transmission de la maladie selon le mode récessif autosomique d'autant plus qu'une autre tare récessive, la maladie de Werding-Hoffmann se rencontre quatre fois dans cette famille consanguine. (31)

Dans le cas du petit G. l'enquête génétique n'a pu être faite, on a simplement noté que les parents étaient cousins germains et en avril 63 l'examen du petit frère a révélé un sujet apparemment euthyroïdien.

2e Observation : Rapportée par J.C. Savoie, Zara, Dreyfus et coll. Hôpital de la Pitié (54)

M. H. Claude 19 ans présente un goître volumineux avec prédominance au lobe droit.

Une hypothyroïdie évidente mais partielle accompagne ce goître : visage pâle, bouffissure des traits, peau sèche, parole lente mais ni asthénie, ni somnolence, ni constipation.

La scintigraphie objective une hyperplasie diffuse.

Le taux de PBI est de 1,5 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ de sérum.

Les premiers symptômes ne sont apparus qu'à l'âge de 15 ans, trois mois environ après l'ar-

rivée en France du malade qui vivait jusque là en Tunisie.

Le goître n'a été noté pour la première fois que vers l'âge de 14-15 ans, mais la pâleur anormale a été constatée par la famille depuis plusieurs années.

Le père et la mère n'ont pas de goître mais sont cousins germains. Un frère et deux soeurs ont un goître avec hypothyroïdie, une soeur de 8 ans serait seule normale.

Les examens pratiqués (fixation thyroïdienne de l'iode radioactif, séparation des composés iodés sur résine échangeuse d'ions, épreuve à la DIT marquée) ont confirmé le trouble de l'hormonosynthèse de type II. Mais l'incubation du tissu thyroïdien avec le DIT et son analyse biochimique n'ont pu être faites.

Nous rapportons ici cette observation surtout pour discuter du début assez tardif de l'hypothyroïdie et de l'apparition du goître, l'explication qui en est donnée par les auteurs est la suivante :

L'hypothyroïdie s'explique par un véritable "diabète iodé". Le trouble génétique a été parfaitement latent aussi longtemps que le sujet vivait dans un port (Tunis) avec une alimentation riche en iode.

En d'autres termes c'est comme si cette fuite en iode conséquence d'un déficit en déshalogénase avait été compensée par un traitement iodé apporté par l'alimentation. L'arrivée en France équivaldrait à un arrêt de ce traitement donc à l'extériorisation de la tare génétique : le temps de latence (3 mois après l'arrivée en France) correspondrait à l'épuisement progressif du stock iodé.

2e cas : Cas de déficit partiel avec goître simple (35-36)

Nous rapportons pour illustrer cette possibilité l'observation de trois soeurs ayant un goître simple et qui ont été observées par T. Kusekabe et T. Miyake (Kyoto : Japon) (36)

Trois soeurs : W_1 , W_2 et W_3 étaient examinées en octobre 62 pour goître. Les parents étaient indemnes, mais cousins germains.

Le développement physique et psychique de ces trois patientes était apparemment normal.

- La malade W_1 : est âgée de 33 ans, l'existence d'un goître a été notée dès l'âge de 16 ans, elle a trois soeurs dont 2 sont goîtreuses et deux frères indemnes, ses 2 enfants (dont les parents ne sont pas consanguins) sont également indemnes.

- La malade W_2 : âgée de 28 ans, ayant un goître depuis l'âge de 20 ans, son mari est normal (ils ne sont pas parents) elle a une fille également normale.

- la malade W_3 : âgée de 21 ans, son goître a été noté dès l'âge de 16 ans.

Chez ces trois soeurs, nées de parents consanguins, le goître est de taille modérée, diffus, sans aucun signe d'hypothyroïdie manifeste. Elles n'ont reçu jusque là aucun traitement iodé. Dans cette famille, il est à remarquer que seules les femmes sont atteintes (seule une soeur serait indemne). les deux garçons que comportait la famille étaient indemnes.

Les examens faits montrent :

Un taux de PBI dans les limites de la normale soit :

pour: W_1 : 6,3 $\mu\text{g}/100$ nul
 W_2 : 5,1 $\mu\text{g}/100$ nul
 W_3 : 5,7 $\mu\text{g}/100$ nul.

Le métabolisme de base est normal pour les trois soeurs.

La captation de l' I^{131} par la thyroïde est élevée et précoce . Les résultats sont consignés dans le Tableau suivant :

	3e heure	6e heure	24e heure	48e heure
W_1	68,1 %	70,9	78,4	76,7
W_2	40,4	44	53,4	52,2
W_3	41	49,9	58,3	57,9

Après administration intraveineuse de DIT marquée, le pourcentage des iodotyrosines trouvées dans les urines pendant les 4 premières heures est faible et à peine supérieur à celui trouvé chez les sujets normaux.

On trouve :

pour :

W_1 : 24,7 % de DIT marquée dans les urines
 W_2 : 38,8 %
 W_3 : 36,3 %

In vitro, l'incubation du tissu thyroïdien de ces patientes avec le L. DIT^x a montré l'absence de désiodation de la DIT^x, donc l'absence d'iodotyrosine déshalogénase dans la Thyroïde.

Les auteurs nous donnent l'explication

suivante :

Ce goître simple, chez ces trois soeurs est causé par l'absence de désiodase thyroïdienne. Cette hypertrophie thyroïdienne serait un phénomène compensateur de ce déficit.

Toujours d'après ces mêmes auteurs, un gène récessif autosomique serait responsable de cette anomalie et aurait une "pénétrance" pour le sexe féminin du fait de la présence d'hormones ovariennes. Cette explication a été également suggérée par Van Wyk et collaborateurs.

3e cas : cas de déficit en désiodase associé à un autre trouble de l'hormonosynthèse.

Plusieurs cas de déficit en désiodase associés à un Test au Thiocyanate positif ont été rapportés dans la littérature (association d'un trouble de l'hormonogénèse de type I + II), citons par exemple le cas d'hypothyroïdie congénitale par trouble de l'hormonogénèse de type I + II rapporté par Charoskopoulos Cargoulas et Giokarakis, au 18e Congrès des Pédiatres de langue française (10).

Un défaut de désiodation peut même s'associer à une anomalie de type III ou de type IV (55-56)

Stanbury, Kassenaar et coll. rapportent le cas d'un goître congénital avec hypothyroïdie chez un patient âgé de 27 ans, ce goître serait dû à un défaut de désiodation des iodotyrosines associé à une anomalie de condensation des iodotyrosines en iodothyronines (56) Ce patient est né de parents non consanguins il a un frère plus âgé que lui Euthyroïdien et un autre plus jeune ayant un

goître avec hypothyroïdie dès la naissance.

Les associations de différents troubles de l'hormogénèse sont-elles la traduction d'une anomalie fonctionnelle secondaire associée à un trouble congénital de l'hormogénèse ou bien s'agit il de la coexistence de deux ou plusieurs troubles congénitaux ? Cette dernière hypothèse semble la plus vraisemblable car le fait le plus important est que chacune des variétés physiologiques d'anomalies congénitales de l'hormogénèse se transmet comme un caractère distinct (31)

Comme le fait remarquer Joseph Canlorbe et Job, pour chaque variété connue (variété de trouble simple ou associé) il existe des observations où le même défaut métabolique et jamais un autre se rencontre chez plusieurs membres d'une même famille. A chaque famille appartient son type métabolique ou en d'autres termes l'autonomie des anomalies congénitales de l'hormogénèse est avant tout d'ordre génétique.

Dans le même cadre des troubles génétiques de l'hormogénèse associés ; citons aussi le syndrome de Pendred qui se manifeste par un goître sporadique avec ou sans hypothyroïdie et une surdi-unité. Pour affirmer le diagnostic, il faut encore exiger l'absence d'autres malformations et faire la preuve de la nature familiale de l'affection.

Cependant le support Biologique du syndrome de Pendred ne semble pas unique. En effet d'après de récents travaux (1957), il semble indispensable de distinguer deux formes biologiques de la maladie (51).

- 1) Une forme avec test au thyocyanate posi-

tif, cette forme est due à un trouble de l'organification auquel peut s'associer un défaut de couplage des iodotyrosines. McGirr rapporte sans commentaire une observation où la chromatographie du tissu thyroïdien ne révèle que des iodures et des iodotyrosines.

Shane en 1965 relate l'observation d'une jeune fille goîtreuse et sourde-muette chez laquelle le test au thiocyanate est (+) et l'analyse du tissu thyroïdien montre l'absence de triiodothyronine et de thyroxine.

2) Une forme avec test au thiocyanate négatif. Cette seconde forme témoignerait d'un trouble dans la synthèse de l'hormone avec libération dans le plasma de composés iodés différents suivant les cas. Dans certains cas, en particulier, il a été trouvé à la chromatographie du sérum un composé migrant au Rf des iodotyrosines ; l'hypothèse émise alors par les auteurs a été la suivante : il existe deux anomalies génétiques associées : d'une part un défaut de couplage des iodotyrosines et d'autre part un défaut de la déshalogénéation intrathyroïdienne ; il n'existe pas de défaut de la déshalogénéation périphérique, car le test à la DIT marquée a toujours été négatif.

CHAPITRE V

CAS D'UN DEFICIT EN IODOTYROSINE-DESHALOGENE- NASE ETUDIE AU C.E.A.

A. Clinique.

La petite C... C. examinée pour la première fois à l'âge de trois mois 1/2 pour une gêne respiratoire dont l'étiologie a été tout de suite reconnue. Il s'agit d'une gêne mécanique de la trachée due à l'existence d'un goître volumineux, visible dès l'inspection, net à la palpation, diffus non nodulaire.

A l'interrogatoire, il ne semblait pas exister d'antécédents particuliers ; les parents avaient simplement remarqué une respiration bruyante depuis la naissance.

Depuis deux semaines seulement, la dyspnée était apparue avec des phases d'apnée de courte durée depuis quelques jours.

Les troubles respiratoires s'aggravant, il n'a pas été possible de faire des investigations poussées avant d'instituer un traitement. Seuls un âge osseux et un dosage de l'iode ont été demandés.

- L'âge osseux était dans les limites de la normale, le grand os était toutefois absent.

- Le dosage de l'iode total dans le sang

était de 7 μ g/100 ml ; le taux de PBI de 6 μ g :100 ml.

Sous l'effet du traitement : 4 cg/j d'extrait thyroïdien les signes fonctionnels ont rapidement disparu. Après 15 jours de traitement, le volume et la consistance du goître ont rétrocedé.

Le traitement à la sortie de l'enfant de l'hôpital devait être poursuivi de façon permanente et régulière l'âge osseux devant être contrôlé de temps à autre pour adopter la dose.

L'enfant a été ensuite revue à 7 mois et à 8 mois 1/2. Elle avait un retard osseux net (absence d'os au carpe) mais un développement psychomoteur satisfaisant, la dose d'extrait thyroïdien qui était de 4 cg/j a été portée à 5 cg en juin et à 6 cg en août.

C'est seulement lorsque l'enfant aura atteint l'âge d'un an 1/2 au moins qu'un arrêt du traitement était conseillé pour envisager des investigations plus poussées. Mais d'ores et déjà une erreur innée du métabolisme thyroïdien était suspectée sur l'aspect du goître et surtout son apparition peu après la naissance.

Etude biologique.

1er Bilan.

Il a été pratiqué le 16 juin 1969 vers l'âge de un an 1/2 comme prévu. Le traitement était alors arrêté depuis 1 mois.

Après l'administration de 3 μ c de les résultats sont les suivants :

1) fixation thyroïdienne :

- à 2 h 30 :	21 %
- 7 h	27 %
- 24 h	45 %

2) l'image scintigraphique :

elle montre une thyroïde située en bonne position légèrement hypertrophiée pour une enfant de cet âge et fixant uniformément l'I radioactif.

3) Résultats des dosages de l'Iode stable sérique.

I 127 sérique total	7,67 µg/100ml
I 127 liée à la thyroxine	5,11µg/100ml
I 127 protéique non hormonal	0,47 µg/100ml

4) Un test au thiocyanate a été réalisé à la 24^e heure. La baisse du taux de fixation par rapport au taux initial est de 25 % 30 min. après l'injection de thiocyanate.

La conclusion envoyée au médecin traitant était la suivante : "si on excepte la relative hypertrophie du corps thyroïde, ces résultats sont normaux. L'hypothyroïdie diagnostiquée chez cette enfant ne peut être due qu'à un trouble de l'hormonogénèse. L'allure de la courbe de fixation dans les 24 premières heures, ainsi que le test au thiocyanate éliminent pratiquement un défaut de transformation de l'iodure en iode organique, un manque de Tyroxine-désiodase ou un défaut de couplage des iodotyrosines.

Reste la possibilité d'une thyroglobuline

anormale avec sécrétion de protéines iodées anormales. Les taux d'iode 127 protéique non hormonal et d'I 127 protéique hormonal (fractions séparées par passage sur résine cationique) se situent dans les limites de la normale et semblent exclure un trouble sévère de l'hormonogénèse de ce type. Il est possible cependant que des séparations plus fines (par chromatographie sur papier) des fractions iodées du plasma mettent en évidence l'existence des composés protéiques anormaux et d'un déficit en iode thyroïdien. Mais un tel diagnostic nécessitant l'administration d'une dose relativement importante d'I 125 (au moins 50 μ c) n'est pas envisageable avant plusieurs années.

Pour l'instant, il faudrait vérifier l'évolution de l'iodémie ainsi que l'évolution des signes cliniques après un arrêt plus prolongé de la thérapeutique de substitution.

Cependant, cette conclusion appelle quelques réserves :

La petite C... C. venant de province en externe n'a pu être suivie que pendant 24 heures après l'administration d'une très petite dose d'I 131 (3 μ c) qui n'a pas permis de pratiquer des mesures de radioactivité plasmatique.

Dans ces conditions (temps assez court et dose d'I 131 faible) ces résultats peuvent être considérés comme normaux (cependant le test au thiocyanate est à la limite de la normale).

D'autre part, l'hypothèse d'un déficit en iodotyrosine-désidase ne devait pas être écartée d'emblée compte tenu de l'allure de la courbe de fixation de l'I 131 car cette cour-

be pouvait s'expliquer par le fait que le traitement n'avait pas été arrêté assez longtemps et la malade disposait encore d'une bonne réserve iodée. Au contraire, on aurait dû y penser ne serait-ce que parce que le goître avait pratiquement disparu sous l'effet d'un simple traitement par les extraits thyroïdiens.

2e Bilan : fait le 26 janvier 1970.

Le traitement d'extraits thyroïdiens de la petite C.C. est arrêté depuis le mois de juin c'est à dire depuis 7 mois à la date de la demande d'une nouvelle exploration thyroïdienne, le 26 janvier 1970.

Depuis le début du mois de janvier, le goître est réapparu avec des signes d'insuffisance thyroïdienne : infiltration cutanée, voix rauque, modifications du comportement et augmentation rapide du poids.

La malade étant hospitalisée pour une durée d'au moins 15 jours on adopte d'emblée le protocole d'examen qui semble le mieux adapté à l'étude des troubles de l'hormonogénèse.

A l'entrée, on donne une petite quantité d'I 125 en injection IV, quantité calculée en fonction de l'âge, pour ne pas délivrer au niveau de la thyroïde une dose en rads trop élevée. Dans ce cas particulier, la dose injectée d'I 125 est de 3 μ c.

On prévoit ensuite un bilan thyroïdien le plus complet possible en particulier dans les premiers jours. Dans le cas de la petite C.C. des prises de sang ont été prévues à 1 h. 2 h., 6 h., 12 h., 24 h. et 48 h. Puis les prises de sang, d'après les premiers résultats obtenus sont plus ou moins espacées. Ici elles

ont été effectuées à la 72e heure puis le 6e jour et le 8e jour.

De même les recueils urinaires devraient dans l'idéal concerner des recueils complets de 24 heures avec en plus le 1er jour des fractionnements plus fréquents. Dans le cas de la petite C.C., il n'a pas été possible de pratiquer des recueils quotidiens complets et les échantillons dont nous avons pu disposer correspondaient en réalité d'une part à des fractions complètes de 0 à 1 heure et de 1 à 2 heures puis à de simples mictions à la 6e heure, 12e heure et 24e heure, puis tous les jours pendant toute la durée du bilan à l'I 125.

Pour les mesures de fixation thyroïdienne, elles ont été fréquentes dans la 1ère journée, puis effectuées tous les jours de façon à tracer une courbe aussi précise que possible.

Cette manière systématique de procéder dans les cas de troubles de l'hormonosynthèse permet d'avoir le plus de résultats possibles et ensuite d'orienter les examens complémentaires.

En effet l'I 125 de Période 60 jours permettant une étude très prolongée présente en plus le très grand avantage de permettre des couplages in vitro dans les meilleures conditions possibles, en particulier, le bruit de fond du système de comptage utilisé est très bas (2 coups/minute) lorsqu'on se fixe sur le pic à 30 keV des rayonnements électromagnétiques émis par l'Iode 125. Ce système de comptage est un passeur automatique d'échantillons équipé d'un cristal puits d'Ina (Tl) standard de 2" x 1" 3/4.

Le rendement du comptage est d'autre part

excellent. A titre d'exemple, si on a donné 3 μ c d'I 125, une activité de 1 coup/min. peut être comptée dans 2cm³ de plasma correspondant par rapport à la dose totale administrée à 0,014 % par litre de plasma. Les fractions iodées des urines ou du plasma séparées par chromatographie sur colonne ou sur papier pourront donc le plus souvent être identifiées et mesurées.

Chez la petite C.C., le protocole global d'examen après la 1ère injection d'Iode 125 (faite le 27/1/70) a été le suivant pendant les 21 jours d'hospitalisation :

(voir schéma page 66)

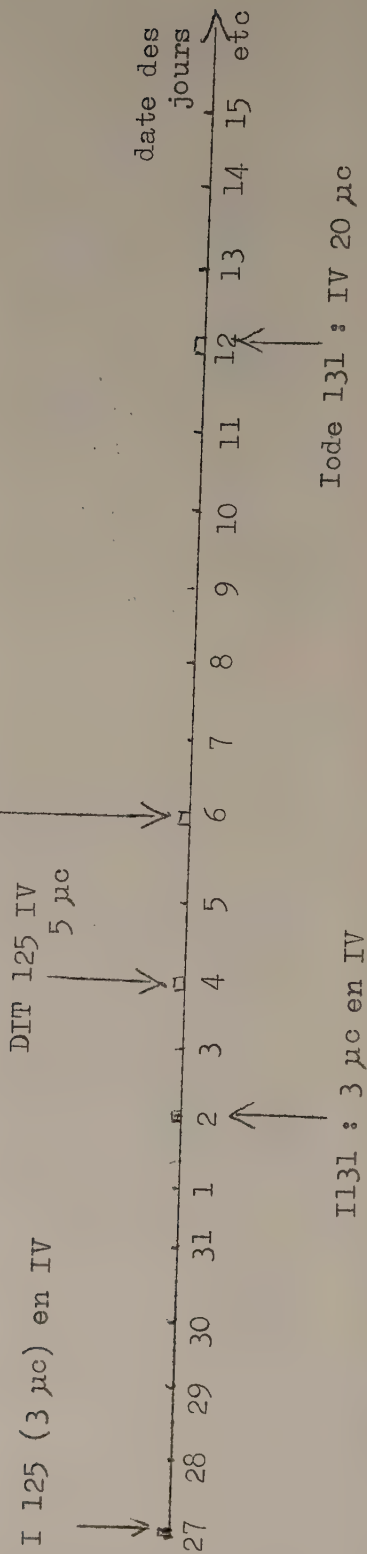
L'iode 125 donné initialement a pu être suivi pendant 8 jours. Un double marquage a été effectué par injection IV au 6^e jour d'Iode 131 pour préciser les valeurs de fixation thyroïdienne dans les premières heures suivant l'administration d'Iode radioactif.

Enfin, il faut préciser que la petite C.C. n'a pas été soumise à un régime diététique strict permettant de calculer les entrées d'iode quotidiennes mais moyennant certaines précautions (suppression du poisson et quantité quotidienne de lait ingérée constante) la diète en iode pouvait être considérée comme valable pour une enfant de cet âge.

Début du traitement :

Iode 127 ($4 \times 250 \mu\text{g}/\text{jour}$)

en plus : Iode 125 = $0,1 \mu\text{c}$ par prise
d'Iode 127



RESULTATS

I. Etude avant traitement.

1) Courbe de fixation thyroïdienne
elle est établie en coordonnées semi logarith-
miques :

(voir courbe n° 1 p. 69)

Les résultats trouvés sont les suivants :

à 45'	76 %	10 h 30	4,66 %
1 h 15	65,9 %	25 h	2,03
2 h 15	47,6 %	32 h	1,37
4 h	27,5 %	50 h	0,78
7 h	10,14 %	74 h	0,41
8 h 30	6,94 %		

Interprétation des résultats.

La fixation à la 45e minute est de 76 %, en réalité, le maximum de fixation doit être encore plus précoce et proche de 100 %. Le tracé de la courbe de fixation montre que la décroissance de l'activité thyroïdienne est extrêmement rapide traduisant dans les premières heures une période biologique de l'ordre de 2 heures. Par la suite, la période biologique de sortie de l'iode radioactif thyroïdien augmente, mais pratiquement au 3e jour, il ne reste plus d'iode 125 dans la glande (0,40 % de la dose totale administrée)

Le simple examen de cette courbe de fixation est déjà en faveur d'un trouble de l'homogénéisation par manque de Tyrosine désiodase. On pourrait à la rigueur discuter un défaut de type Stanbury I c'est à dire, l'absence d'organification de l'iodure entrant dans la thyroïde.

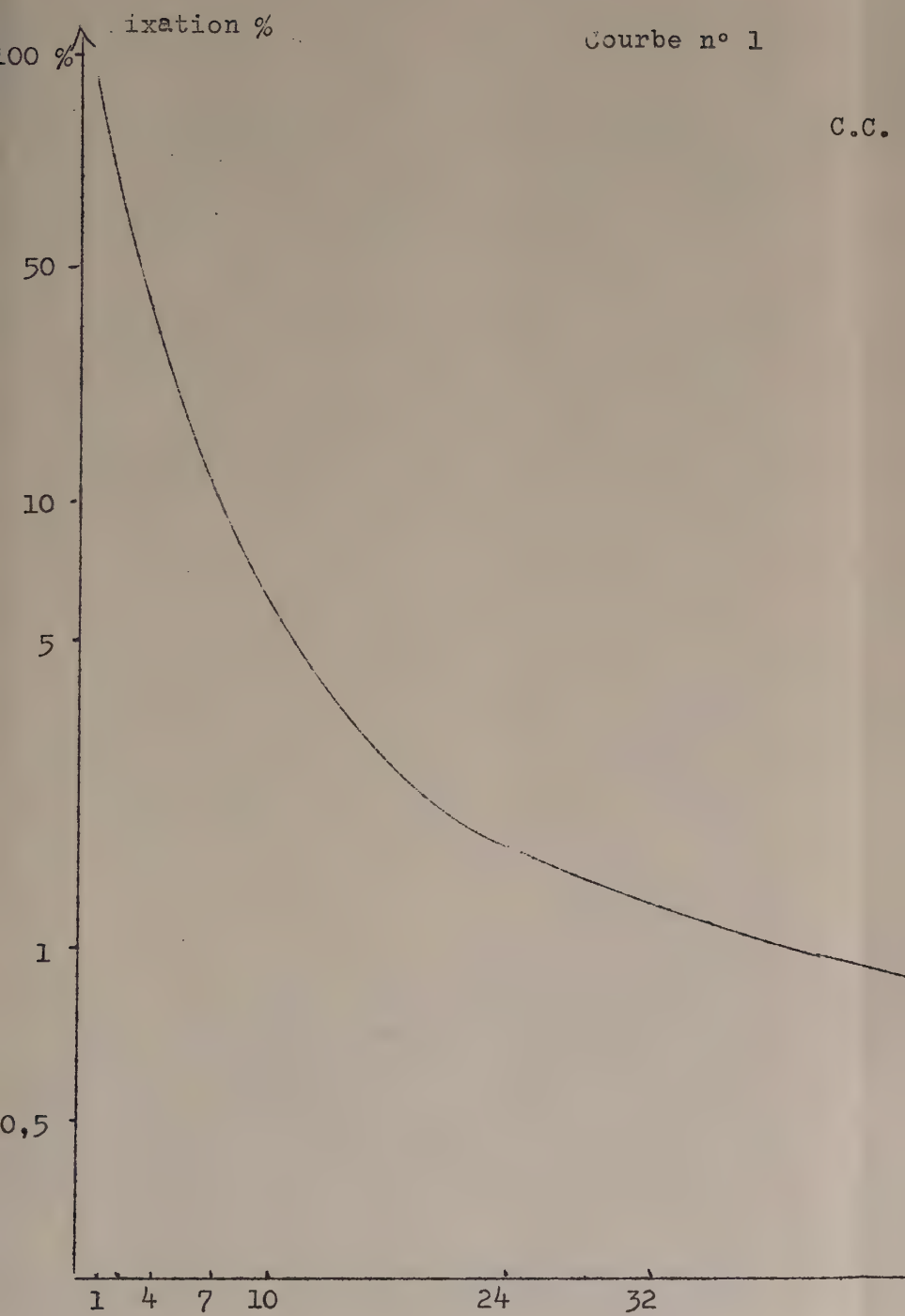
Cependant, il est tout à fait anormal de trouver une période biologique de disparition de l'iodure thyroïdien plus courte que la période biologique de disparition de l'iodure extrathyroïdienne ; cette dernière réglée par la clearance rénale de l'iode minéral devant être égale au minimum à 5-6 heures.

On doit donc penser que la période biologique initiale de disparition de l'iode radioactif thyroïdien égale à environ 2 heures est due à une fuite d'iode radioactif ayant déjà subi une transformation organique. Cet iode organique formé très rapidement et secrété très rapidement, ne peut correspondre à priori, qu'à des iosotyrosines.

2) Examens plasmatiques.

Le tableau suivant donne les radioactivités plasmatiques avant traitement, les résultats sont exprimés en % de l'activité totale injectée par litre de plasma :

	Iode plasmatique total	iode hormonal
1ère heure	9,88	-
2e heure	12,96	-
6e heure	10,11	1,45
12e heure	8,84	4,56
24e heure	4,41	3,29
2e jour	2,80	2,28
3e jour	1,95	1,68
6e jour	1,11	0,92



Sur une série de prélèvements de sang ont été effectués des comptages de l'activité totale plasmatique et des comptages des fractions iodées séparées par différentes méthodes. Le tableau ci-dessus rassemble les principaux résultats obtenus :

Le passage sur résines Dowex ne permet pas de différencier T4 et T3 des iodotyrosines. Par contre la précipitation par l'acide trichloracétique et l'extraction par le butanol permettent de tracer une courbe d'activité plasmatique hormonale distincte de la courbe d'activité de l'iode 125 marquant les iodo(tyrosines.

(voir figure 2 page 73)

Des chromatographies sur papier des extraits butanoliques du plasma de la lère, de la 12e et de la 24e heure montrent que la presque totalité de l'activité se trouve sous forme d'iodotyrosine (MIT en particulier) à la lère heure et sous forme d'iode hormonal à la 12e heure.

(voir figures 3 et 3' pages 75 et 77)

Ces résultats de même que les niveaux élevés des concentrations radioactives dans le plasma sont en bon accord avec la courbe de fixation qui présente une allure biphasique. La première partie de la courbe correspondant à la sortie presque exclusive de MIT et de DIT, la 2e partie de la courbe correspondant à la sortie d'iode hormonal.

On peut faire encore les remarques suivantes :

. Les % de radioactivité retrouvés dans le plasma sont très élevés, ceci est dû d'une part à la fuite très importante d'iode radioactif de la thyroïde, d'autre part au fait qu'il s'agit d'une jeune enfant dont les pools de distribution sous forme minérale comme sous forme organique sont petits.

. La proportion d'iodure (dowex 2) dans le plasma est faible. Cependant l'iodure retrouvé dans le plasma dès les premières heures ne provient pas de l'iodure injecté puisque la fixation est pratiquement totale dès les premières minutes. Il ne semble pas non plus au moins pour la plus grande part, provenir du catabolisme de l'iode protéique à la périphérie puisqu'il n'y a pas de parallélisme entre les activités fixées sur la Dowex 50 ou précipitées par l'acide trichloracétique d'une part et les activités fixées sur la Dowex 2 d'autre part.

On doit donc penser qu'il existe un retour d'iodure directement depuis la thyroïde.

- les activités fixées sur la Dowex 50 et extraites par le butanol sont assez semblables. Par contre, les activités obtenues après précipitation par l'acide trichloracétique sont inférieures pour les échantillons des lères heures?

En effet la résine cationique Dowex 50 retient non seulement l'iode hormonal fixé sur les protéines vectrices, mais encore les iodotyrosines MIT et DIT libres dans le plasma ; il en est de même pour la technique d'extraction par le butanol.

Au cours de la précipitation par l'acide trichloracétique (TCA) au contraire, on ne précipite que les grosses protéines TBG, TBA

Figure n° 2

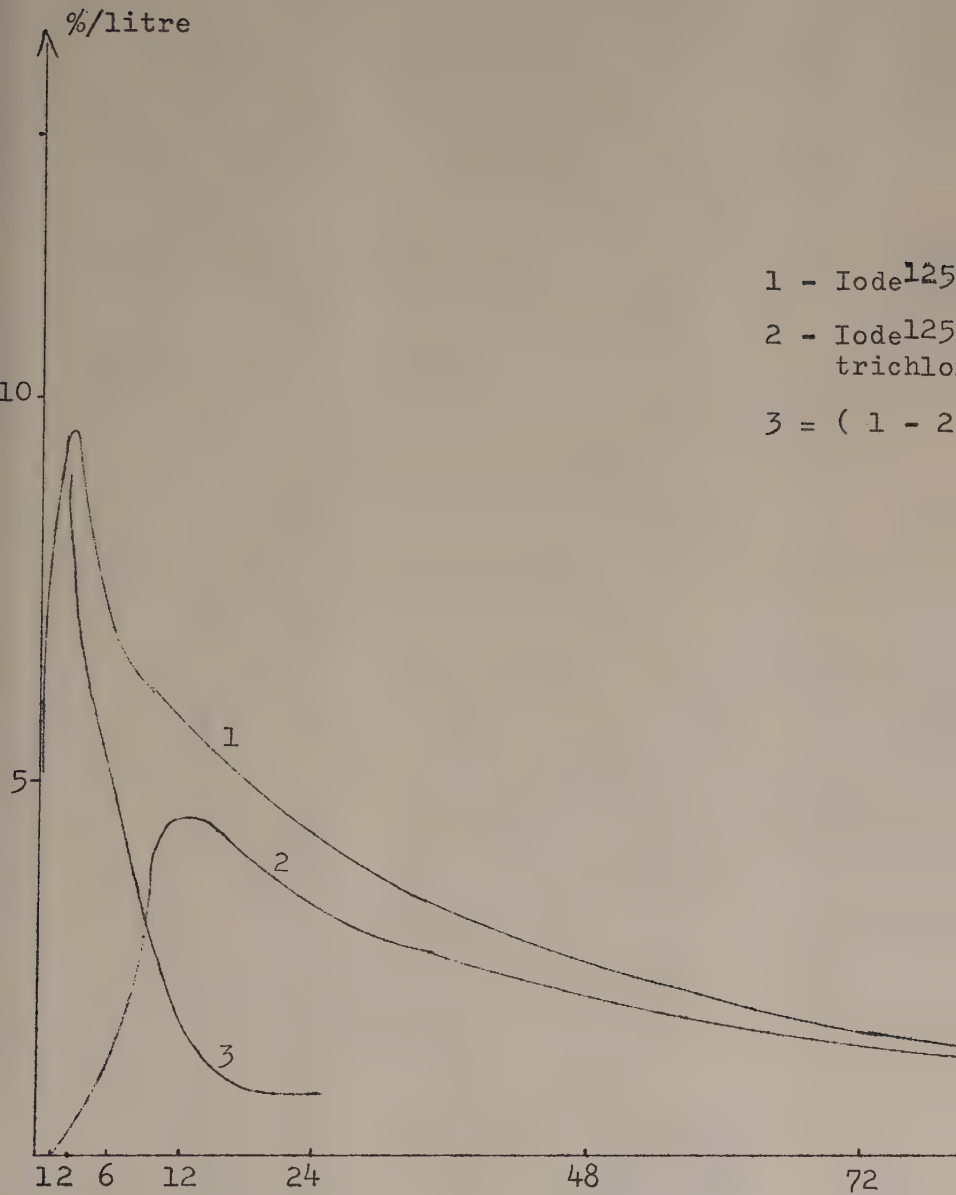
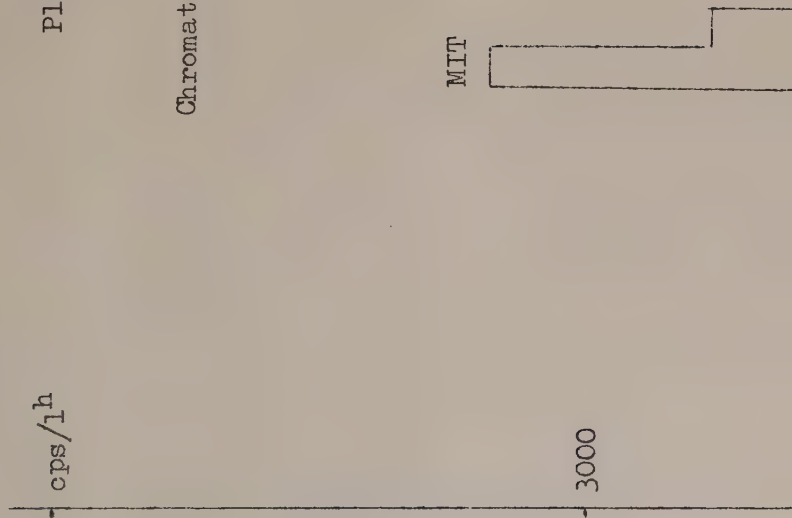


Figure 3

Plasma + 1 heure - Extrait
butanolique

F.F.

Chromatographie sur papier partridge



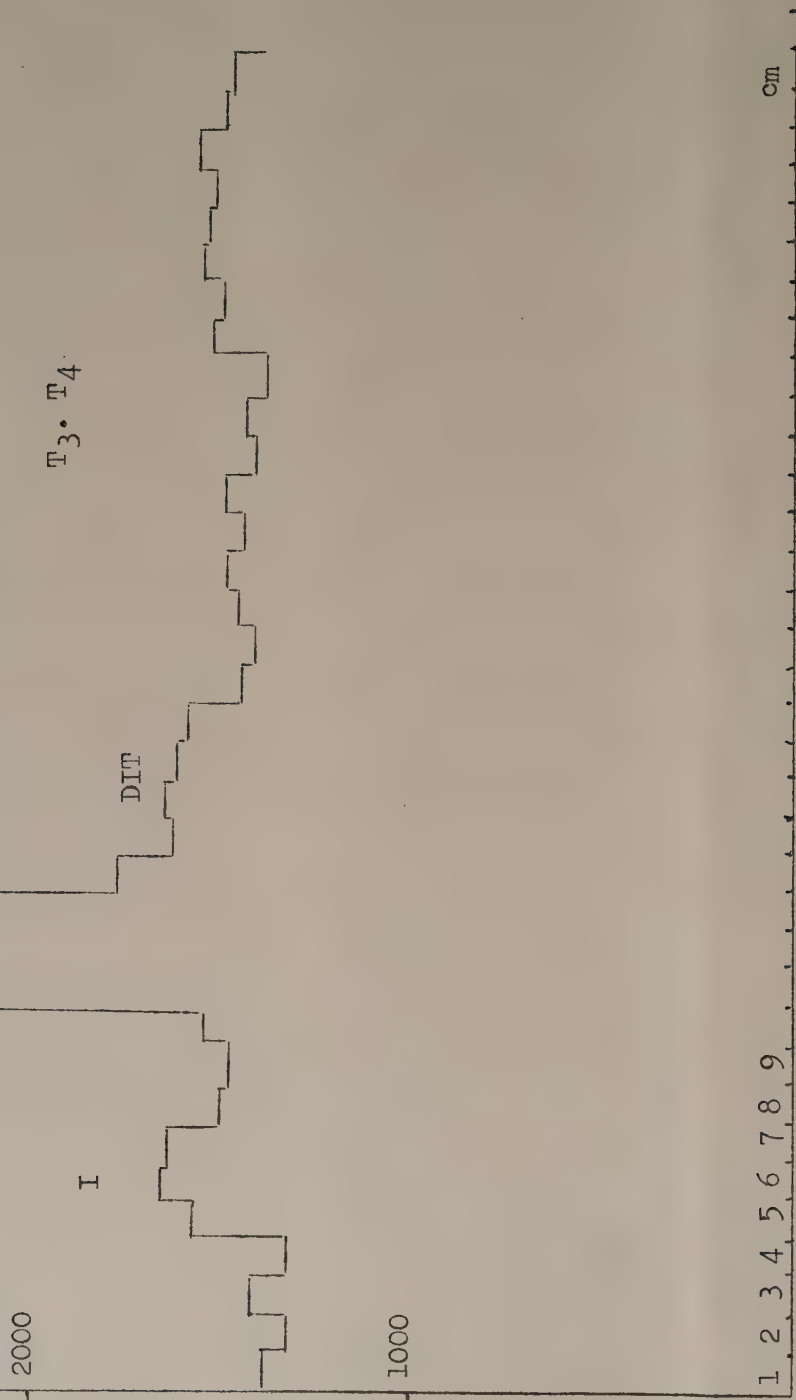


Figure 3'

C.C.

Plasma 24ème heure - Extrait butanolique
Chromatographie sur papier (partridge)

cps/l^h

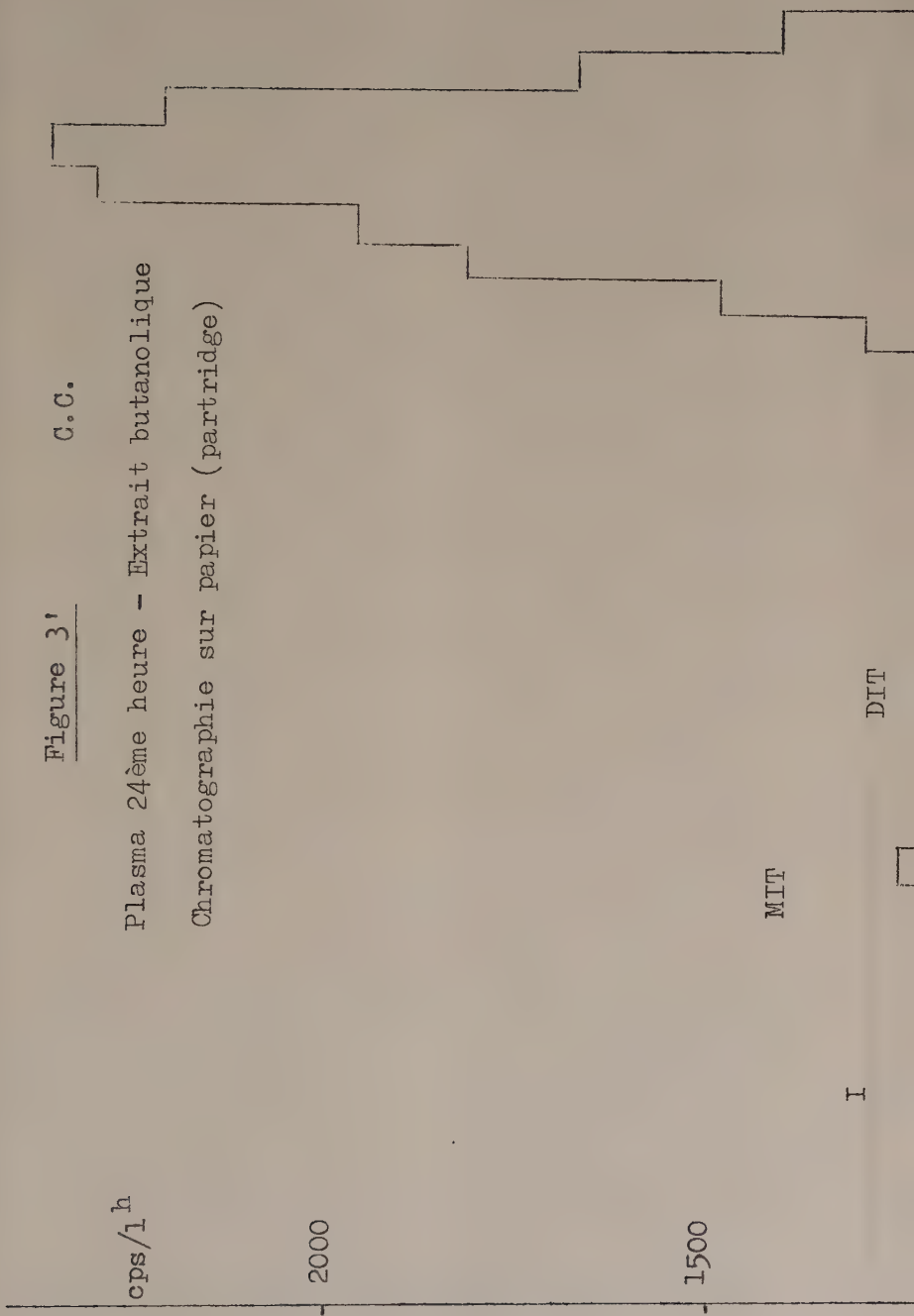
2000

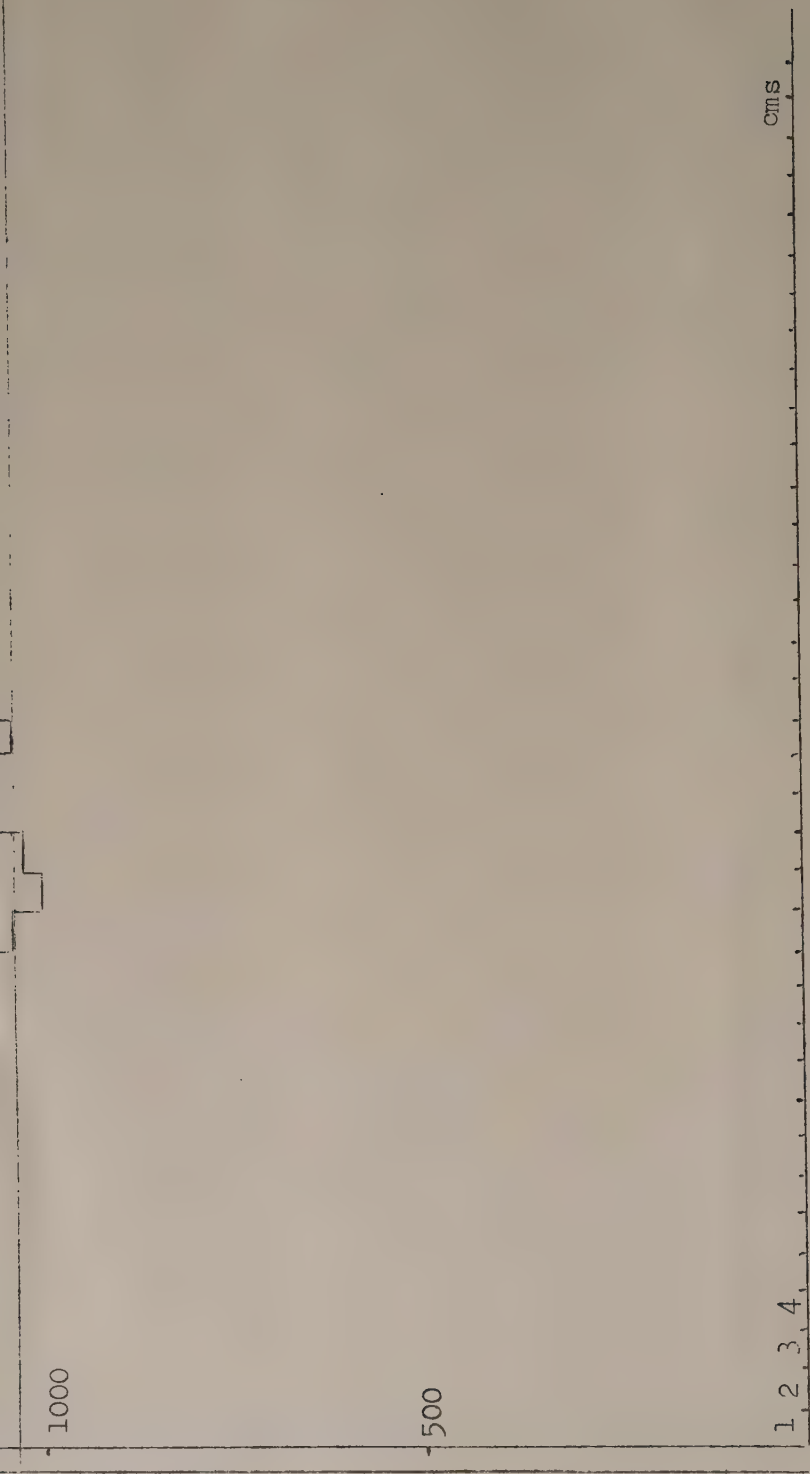
1500

MIT

I

DIT





et TBPA, MIT et DIT ne sont pas précipitées. La différence des activités (D50 - TCA) doit donc théoriquement être expliquée par la présence dans le plasma dans les premiers temps, d'iodotyrosines.

Ceci est particulièrement explicite quand on regarde la figure n° 2 où sont représentées les courbes d'activités protéiques fixées par la Dowex 50 et d'activité protéique précipitées par le TCA. Les deux courbes sont pratiquement confondues à partir du 3e jour. Il ne reste plus alors que de l'iode hormonal radioactif. La période de disparition de cet iode hormonal est alors de l'ordre de 3 jours.

Durant les 2 premiers jours au contraire, les 2 courbes sont complètement dissociées. L'iode hormonal ne se forme et n'est secrété qu'au bout d'un certain temps de latence. Le Maximum plasmatique intervenant vers la 12e heure. L'iode 125 protéique total (iode hormonal + iodotyrosines) est déjà au maximum à la 2e heure, puis décroît très rapidement.

La courbe 3 a été tracée par différence entre les courbes 1 et 2 elle correspond théoriquement aux iodotyrosines radioactives. Si on trace les points obtenus en coordonnées semi logarithmiques, les 3 premiers points obtenus (2e, 6e et 12e heure) s'alignent assez bien le long d'une droite qui traduit une période biologique de trois heures environ. Le fait que le point de la 24e heure s'écarte de cette droite peut simplement signifier qu'il s'agit d'une différence trop petite obtenue à partir de valeurs déterminées avec plus ou moins de précision par des méthodes différentes.

Une autre preuve de l'existence d'iodotyrosines dans le plasma est fournie par les

résultats des chromatographies sur papier (Partridge) de la fraction butanol Extractible faites à la 1ère et à la 24e heure. (figure 3 et 3').

Dans le 1er cas (figure 3) presque tout l'iode radioactif migre au niveau des iodotyrosines sans qu'on puisse distinguer d'une manière précise MIT et DIT.

Dans le 2e cas (figure 3') presque tout l'iode radioactif migre au niveau de l'iode hormonal, T4 et T3.

3) Test à la DIT marquée.

Une dose de 5 μ c de DIT marquée à l'iode 125 a été injectée par voie IV le 4.2.70 et des recueils fractionnés d'urine ont été effectués, de 0 à 1 h, de 1 à 2 h, de 2 à 4 h et de 4 à 6 h.

Le tableau suivant donne le détail des activités exprimées en % de l'activité totale injectée des différentes fractions urinaires et pour chaque fraction, des activités de l'iode minéral et de l'iode protéique séparés par passage sur résines échangeuses d'ions. La proportion d'iodure qui normalement approche les 100 % est ici négligeable.

Test à la DIT marquée :

Temps de collection des urines	Iode protéique en % de la dose injectée	Iodure en % de la dose inject.	Total en %
0 à 1 h	44,69	0,99	45,68
1 à 2 h	12,48	0,41	12,89
2 à 4 h	6,04	0,59	6,63
4 à 6 h	4,37	0,74	5,11
			total 70 %

Des chromatographies sur papier en système butanol-acétique montrent d'une façon précise que la DIT marquée est excrétée sans avoir subi de modifications.

(voir figure 4 page 83)

4) Examens urinaires.

Comme nous l'avons déjà précisé, il n'a pas été possible d'avoir les recueils urinaires des 24 heures. Les résultats que nous avons concernent des mictions isolées. Mais le principal intérêt était d'effectuer des séparations chromatographiques, celles-ci sont caractéristiques du déficit en iodotyrosine-désiodase : la figure 5 montre un exemple de séparation obtenue.

(voir figure 5 page 85)

On peut distinguer sur ce chromatogramme 5 fractions :

- l'iodure très faible
- la MIT
- la DIT
- un composé X restant près de l'origine
- et un composé F migrant du Front.

Le composé X est insensible à l'action de la pancréatine et de la β -glycuronidase. Il libère MIT par action de HCL dilué à la température du laboratoire et même par simple exposition à Hcl gazeux. A pH 3,6 il se comporte comme un composé plus acide que MIT en électrophorèse sur papier ce qui laisse supposer qu'il pourrait s'agir d'un dérivé N-substitué de MIT. Il a le même Rf que DIT en amylool ammoniacal et un Rf très bas en butanol acétique.

F. comprend trois composés de Rf identique à celui de l'iode en amybol-ammoniacal et de Rf voisin de 0,9 en butanol acétique. Ces composés sont insensibles à l'action de la pancréatine. Traités par HCl3N pendant 40 heures à 37° ils se transforment en un ou plusieurs composés migrant en front en amylool ammoniacal et en butanol-acétique et différents des hormones (T4 et T3). Ils ne migrent pas en électrophorèse sur papier à pH 3,6. 24 heures après l'injection d'une dose traceuse d'I 131, 94,4 % de l'iode excrété est sous forme organique dont 58,8 % est représenté par MIT + X.

De nombreuses chromatographies des urines de 0 à 1 heure, de 1 à 2 h, de la 6e heure, de la 24e heure et du 3e jour ont été effectuées et les % des différentes fractions en fonction du temps ont pu être déterminées avec précision. La figure 6 illustre ces résultats ainsi que le tableau suivant.

(voir figure 6 page 87)

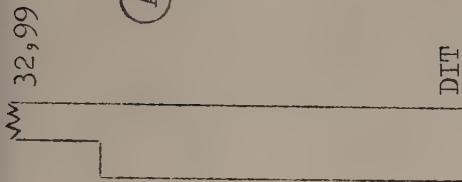
Tableau.- % des différentes fractions iodées retrouvées dans les urines avant traitement.

	X	Iodure	MIT	DIT	F
0 - 1 h	9,2	1,7	25,4	49	14,7
1-2 h	24,6	1,3	10,6	47,4	16,1
6e h.	40,5	3,8	11	19,7	25,2
24e h.	41,5	1,7	13,2	20,4	23,2
72e h.	40,6	1,6	13,2	21	23,6

% $\equiv$ totale

Figure 4

(A) Urines 0-1 h
après inj. DIT $\equiv$
125_I



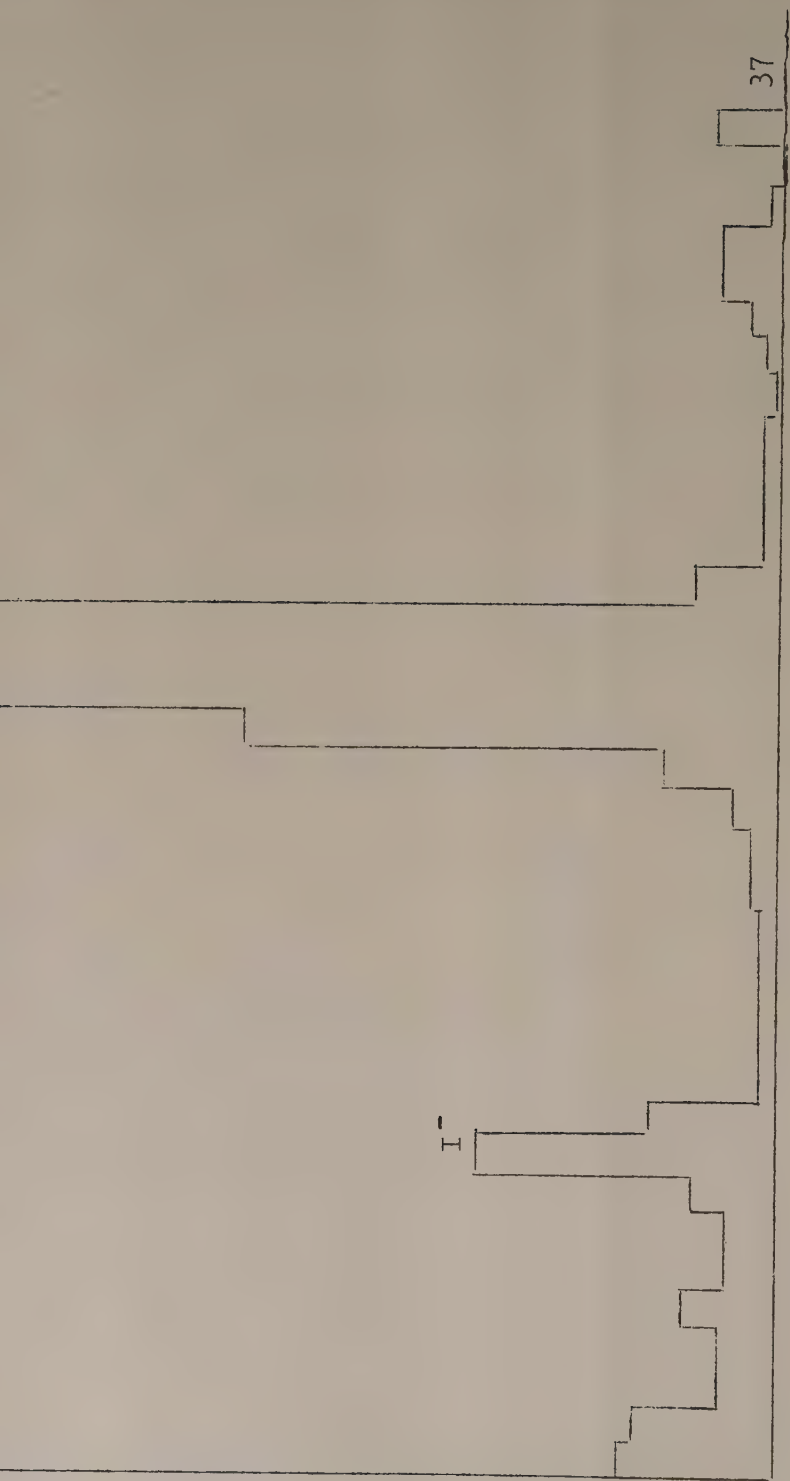


Figure 5

(L)

Urines

^{131}I

- 6ème heure

Front = 34 cm

cps/20 min.

20.000

15.000

X =	38,55	%
I ⁻ =	3,45	
MIT =	13,25	} 30,67
DIT =	17,42	
F =	23,12	

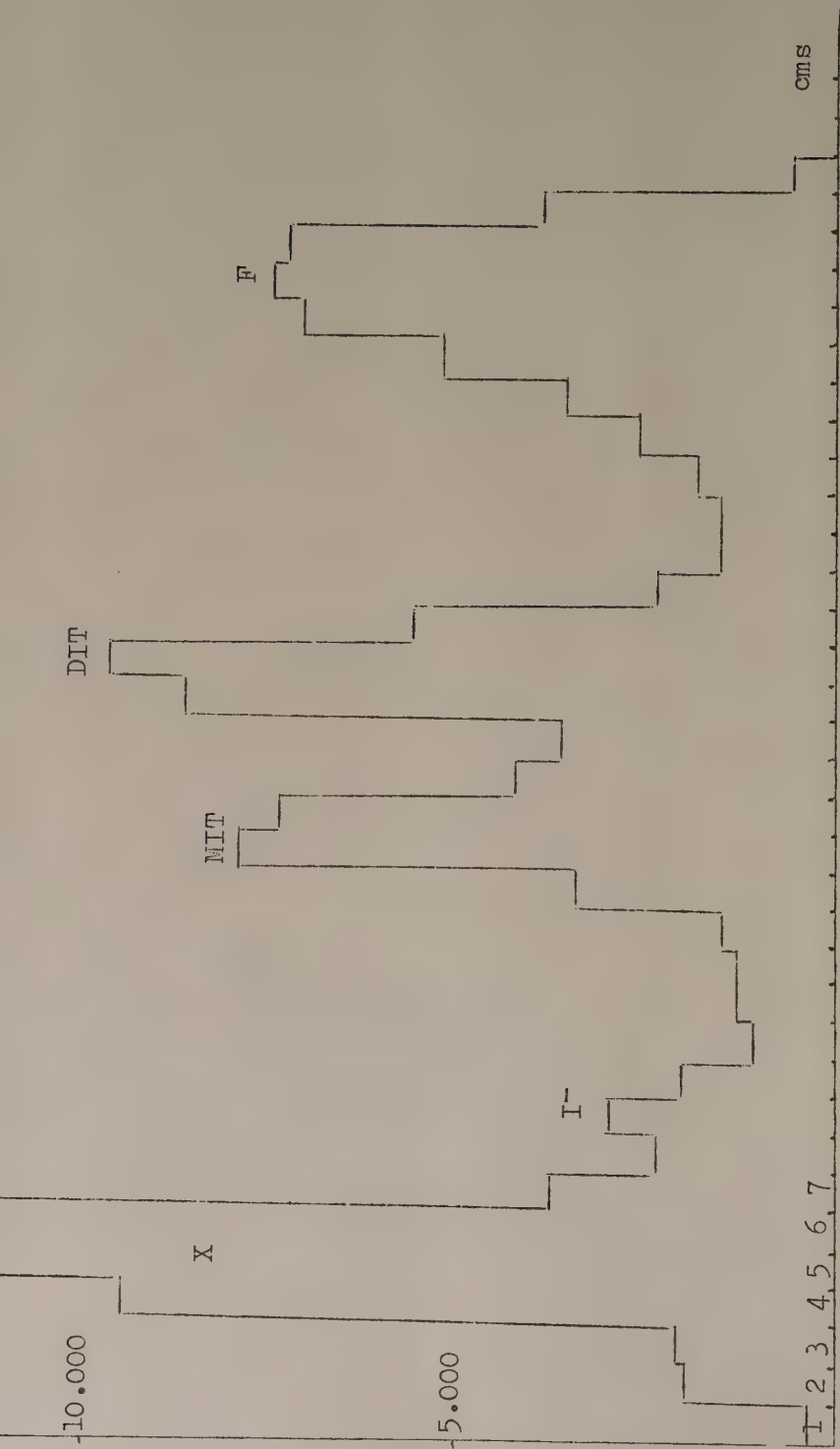
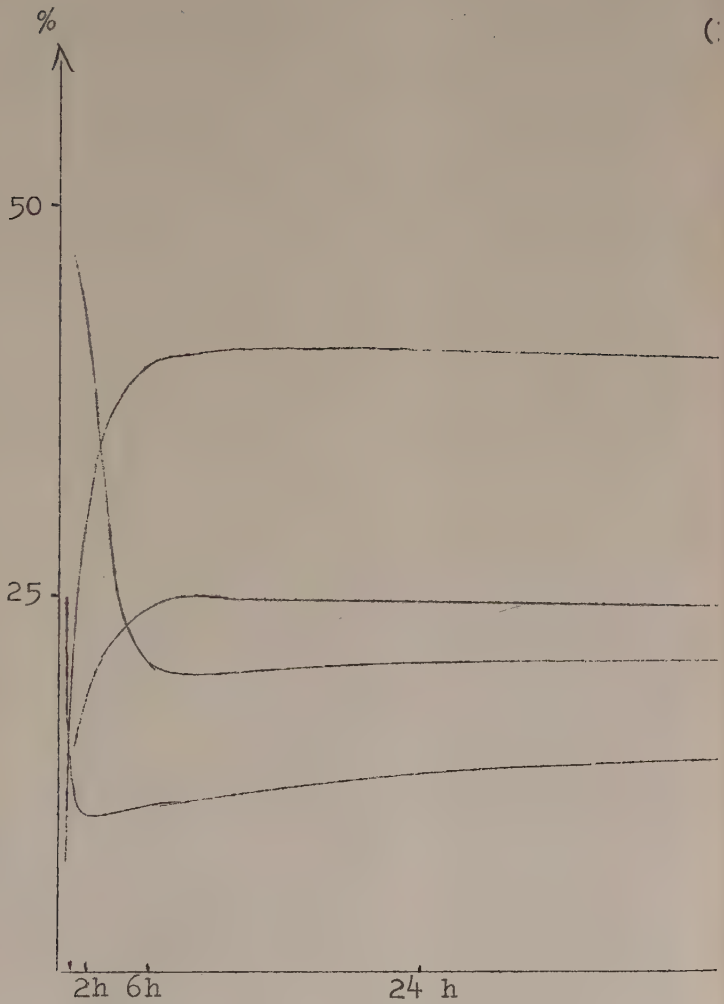


Figure 6 - Urines :

% des fr
cl

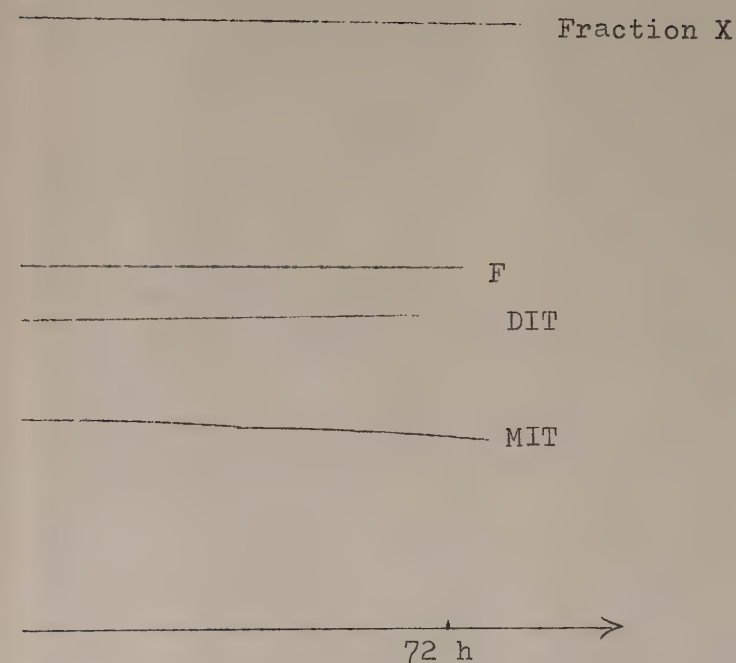
(



avant traitement

Fractions iodées urinaires retrouvées par
chromatographies

(l'iode minéral n'est pas représenté sur cette figure)



Plusieurs constatations peuvent être faites

A partir de la 6e heure, il semble que les % des différentes fractions restent constantes, dans l'ordre décroissant :

Fraction F	:	40 %
Fraction X	:	24 %
DIT	:	20 %
MIT	:	13 %

Dans les 6 premières heures les % de MIT et DIT baissent fortement, au contraire les % de X et F augmentent.

II. Etude pendant le traitement.

Le diagnostic de défaut d'iodotyrosine-désiodase ayant été posé d'une façon précise, une thérapeutique compensatrice par l'iode minéral pouvait être envisagée. En effet en l'absence de troubles associés du métabolisme thyroïdien, la perte en iode due au défaut d'iodotyrosine-deshalogénase doit pouvoir être compensée par l'administration d'iode en excès. Ce point est important puisque c'est alors la glande même de l'enfant qui fonctionne et qui assure les besoins de l'organisme en hormone thyroïdienne, le défaut en iodotyrosine-désiodase étant en quelque sorte "en marge" de la synthèse hormonale qui se fait normalement, puisque ce défaut est situé après la synthèse des iodothyrosines.

Stanbury s'était posé la question du résultat que l'on pouvait obtenir dans un trouble de l'hormonogénèse de type II par une thérapeutique exclusivement iodée.

Ensuite une publication de J. Vague et ses collaborateurs apportait une réponse affir-

mative à ce problème thérapeutique (64).

Chonfoer et Querido ont également établi l'heureux effet d'une thérapeutique exclusivement iodée en traitant des malades ayant un goître avec hypothyroïdisme et chez lesquels un déficit en désiodase a été constaté (13), (14).

Rappelons également le cas du petit G.B. rapporté plus haut et qui a été traité uniquement par la solution de lugol lui apportant une dose quotidienne de 1,25 mg d'iode ; cette thérapeutique iodée a amené une régression importante de l'hypothyroïdie et du goître.

De même, la Stoss thérapie de Zordek par le T.R.I.A.C. peut correspondre à un apport iodé massif car le Triac est rapidement dégradé dans le corps libérant l'iode qu'il contient. C'est cet iode qui conférerait au Triac ses vertus thérapeutiques.

Dans le cas de la petite C.C., un traitement iodé, sous forme de INH_4 a été institué.

1) Un bilan de quelques jours a été effectué sous traitement destiné à mettre en évidence les premières réactions cliniques, évaluer la quantité d'iode fixée par la thyroïde et essayer de déterminer par la suite une posologie iodée convenable.

Une quantité d'iode de 1 mg a été administrée chaque jour en 4 prises de 250 μg , toutes les 6 heures.

En même temps que chaque prise d'iode 127, une très petite quantité d'iode 125 (0,1 μci) était administrée per os.

La quantité d'iode métabolisable contenu dans la thyroïde avant surcharge iodée étant presque nulle (de l'ordre de $10 \mu\text{g}$) d'après les calculs faits), le projet de départ était d'essayer de réaliser un nouvel équilibre "isotopique" permettant de calculer un certain nombre de paramètres et en particulier la quantité d'Iode fixée par la glande.

Cette quantité d'iode contenue dans la thyroïde avant traitement peut être trouvée par application "du principe d'occupation" : si nous considérons le pool total Q_s de l'organisme pour un élément et $q_s (+)$ la radioactivité totale après injection d'un traceur radioactif convenable, on peut démontrer la relation suivante :

$$Q_s \int_0^{\infty} \frac{q_s(t)}{q_0} dt = R$$

où R est la diète quotidienne de l'élément considéré et

$\int_0^{\infty} \frac{q_s(t)}{q_0} dt$ le temps moyen de séjour θ_s de l'élément. En réalité cette relation est valable pour une portion arbitraire S' d'un système S à l'équilibre et l'on peut écrire également :

$$Q_{S'} = \theta_{S'}, R.$$

Relation beaucoup moins classique, énoncée pour la première fois par Bergner ; elle permet la détermination simple du pool d'un compartiment. Son grand intérêt pour la solution de nombreux problèmes en cinétique des traceurs a été soulignée récemment par ORR et GILLESPIE en décrivant ce qu'ils ont appelé "le principe d'occupation" :

$$\frac{1}{R} = \frac{\theta_{S'}}{Q_{S'}}$$

Θ s' est l'occupation c'est à dire le temps moyen de séjour du radioélément dans un compartiment donné S ou encore l'intégrale définie sous la courbe expérimentale d'activité du radioélément obtenue pour le compartiment considéré. QS' est la capacité ou la quantité d'éléments contenue dans le compartiment.

En appliquant ce principe aux résultats obtenus chez la petite C.C. au niveau de la thyroïde, on trouve une occupation Θ de 0,165 j-l, la courbe de fixation thyroïdienne étant extrapolée jusqu'à l'infini à partir de la période biologique valable pour les derniers jours.

Si d'autre part, on admet que la diète journalière en Iode est normale, par exemple, la quantité d'iode présente dans la thyroïde avant traitement serait de :

$$50 \times 0,165 = 8 \text{ } \mu\text{g.}$$

Par conséquent, les quantités d'iode marquées par l'iode 125 toujours à la même activité spécifique qui vont entrer dans la thyroïde quand on administrera une surcharge d'iode seront infiniment plus élevées que la quantité d'iode préexistante et il suffira de mesurer l'activité en Iode 125 pour déterminer à tout moment la quantité d'iode stable retenue par la glande.

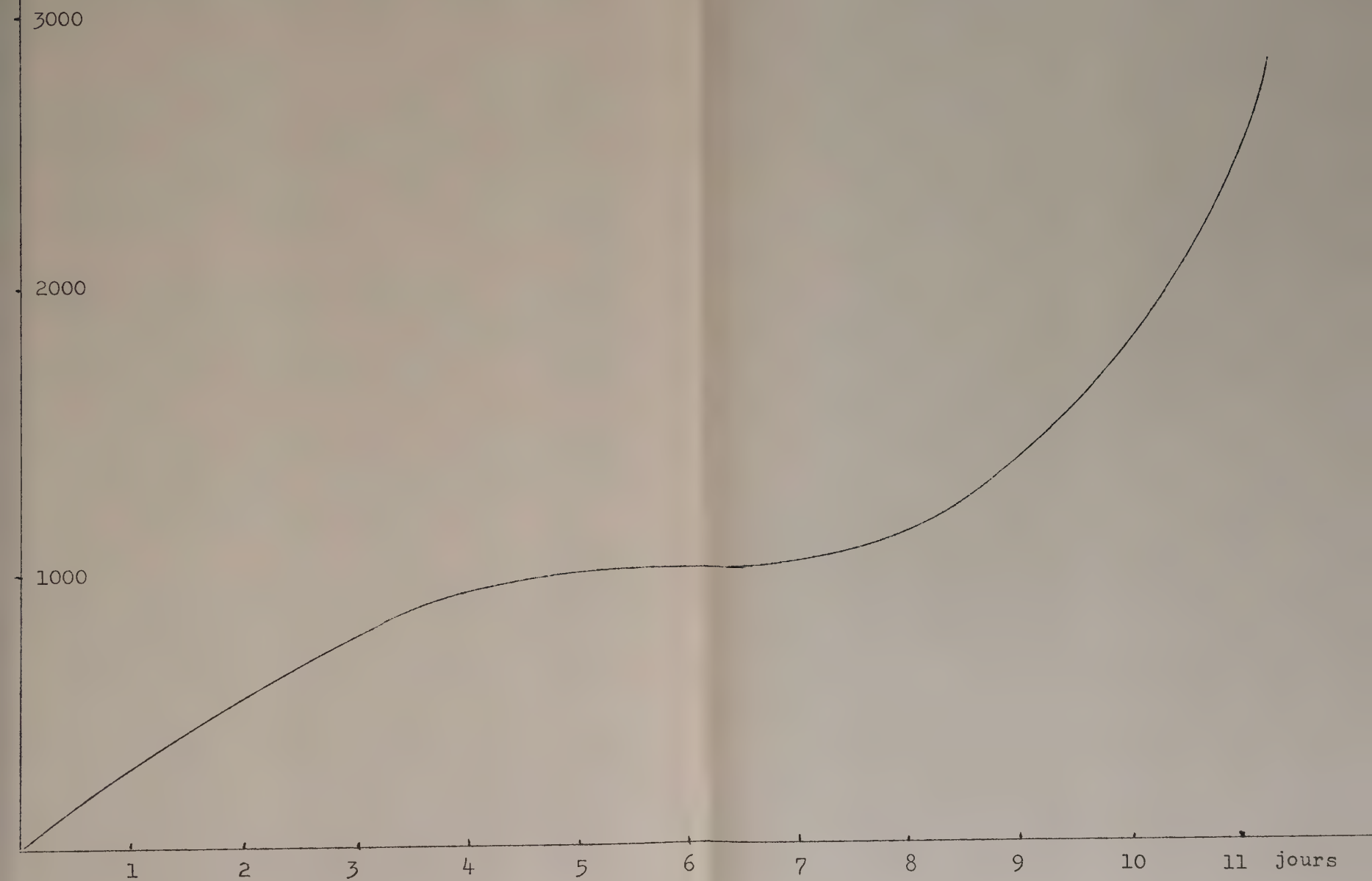
C'est ce qui a été fait et la figure 7 montre l'évolution de la quantité d'iode thyroïdien en fonction du temps.

(voir figure 7 page 93)

Plusieurs remarques sont à faire :

^ Iode thyroïdien
en μg

Figure 7



- Dès la 1ère administration d'¹²⁷I, le pouvoir de captation baisse considérablement puisqu'après 5h30 le taux de fixation est de 42 %, correspondant à 106 ug d'iode ¹²⁷.

- L'augmentation de la quantité d'iode thyroïdien est régulière jusqu'au 5e jour où on obtient un plateau pour 1000 ug env. dans la glande. Ce plateau se poursuivant pendant plusieurs jours, nous pensions être arrivés à un nouvel équilibre et une petite dose d'¹³¹I a été injectée de façon à étudier les nouvelles conditions de fonctionnement de la Thyroïde.

- En réalité après le palier, une nouvelle entrée d'iode encore plus intense que la première s'est produite ; la courbe est de nouveau remontée et le jour du départ de l'enfant, la quantité d'Iode emmagasinée dans la Thyroïde pouvait être estimée à 2800 ug.

L'activité trouvée sous forme d'iode Thyroxinien à la fin du séjour de C.C. devait correspondre à une concentration d'Iode hormonal circulant de l'ordre de 8 ug/100 ml donc supérieure à la normale.

Il a été par conséquent décidé de diminuer la surcharge d'iode de 1000 ug à 625 ug/j. La solution d'iode minéral (INH⁴) donnée à la mère de l'enfant contient 12,5 mg d'iode par cm³. Une goutte de cette solution doit donc correspondre à environ 625 ug d'iode.

2) Parallèlement à ces mesures d'activité Thyroïdienne des examens plasmatiques et urinaires ont été effectués, en mesurant l'activité de l'iode ¹²⁵ administré en même temps que l'Iode ¹²⁷. Les résultats obtenus après l'injection d'une nouvelle dose traceuse d'iode ¹³¹, 6 jours après le début du traitement seront examinés en dernier lieu.

Les examens plasmatiques.

Les résultats sont rassemblés dans le Tableau I.

Ils concernent d'abord les mesures d'activité de l'iode plasmatique total et de l'iode organique précipité par l'acide organique (correspondant assez bien, comme on l'a vu plus haut à l'iode hormonal). Ces mesures, sont exprimées en % d'une seule dose d'iode 125 donnée 4 fois /jour en même temps que 250 mg d'Iode 127.

(voir tableau I page 97)

Les rapports de conversion c'est à dire les rapports
Iode 125 précipité par l'acide trichloracétique
(PBI¹²⁵)

Iode¹²⁵ plasmatique total

sont exprimés en % et rapportés dans la 3e colonne.

Enfin, si on considère que la quantité d'iode thyroïdien avant traitement était pratiquement nulle et que l'iode de surcharge marqué par l'Iode 125 est administré régulièrement, toujours à la même activité spécifique, on peut calculer les taux d'iode 127 plasmatique correspondant aux activités comptées.

Les taux d'iode 127 plasmatique total et d'Iode 127 précipité par le T.C.A. (PBI127) exprimés en $\mu\text{g}/100\text{cm}^3$ sont rassemblés dans les colonnes 4 et 5.

L'évolution en fonction du temps du PBI 127

TABLEAU 1

Etude sous traitement. Mesures plasmatiques (Iode 125)

	Iode ¹²⁵ plasmatique total en % d'une dose/litre	Iode ¹²⁵ pré-cipité par l'ac.trichloracétique en % d'une dose/litre	Rapport TCA en % I. total	Iode ¹²⁷ plasmat/ total en g/100 cm ³	Iode ¹²⁷ pré-cipité par l'ac.trichlor. en g/100 cm ³
+ 1 H	20,6	15,4	74	5,15	3,85
+ 5 H 30	29,7	20,8	70	7,42	5,20
+ 1 J	48,6	24,8	49	12,15	6,00
+ 2 J	47,3	21,6	46	11,82	5,40
+ 3 J	45,1	21,3	47	11,27	5,32
+ 5 J	43,8	21,0	48	10,95	5,25
+ 7 J	50,8	17,1	33	12,70	4,27
+ 8 J	35,8	14,7	41	8,95	3,67
+ 9 J	35,4	22,2	62	8,85	5,65
+ 10 J	35,5	23,2	65	8,87	5,80
+ 11 J	40,2	26,9	67	10,05	6,72

est étudiée graphiquement sur la figure (1) et comparée à l'évolution de la quantité d'Iode accumulée par la thyroïde.

(voir figure 1 p. 99)

Les taux d'iodémie déterminés indirectement, ont été confirmés sur les prélèvements du 5^e et du 11^e jour, par des analyses d'Iode 127 par radioactivation qui donnent des résultats assez proches encore qu'un peu supérieurs.

- 5^e jour : Iode plasmatique total : 12 $\mu\text{g}/100\text{ml}$
Iode organique (sur résine Dowex 50) : 6,1 $\mu\text{g}/100\text{ml}$
- 11^e jour : Iode plasmatique total : 10,5 $\mu\text{g}/100\text{ml}$
Iode organique (D.50) : 7,5 $\mu\text{g}/100\text{ml}$

Les activités plasmatiques étaient trop faibles pour permettre d'effectuer des chromatographies. Cependant, par différence entre l'iode plasmatique total et le PBI, on peut indirectement calculer la quantité d'iodure plasmatique (on peut en effet considérer que les quantités d'iode circulant sous forme d'iodotyrosines sont pratiquement négligeables)

- Les examens urinaires :

De même que pour les examens plasmatiques, ils ont été effectués sur des échantillons prélevés d'une part 1 heure et 5 h 30 après la 1^{ère} dose, d'autre part, presque tous les jours une demi-heure avant la première dose de la journée, c'est à dire 5 h 30 après l'administration de la dose précédente.

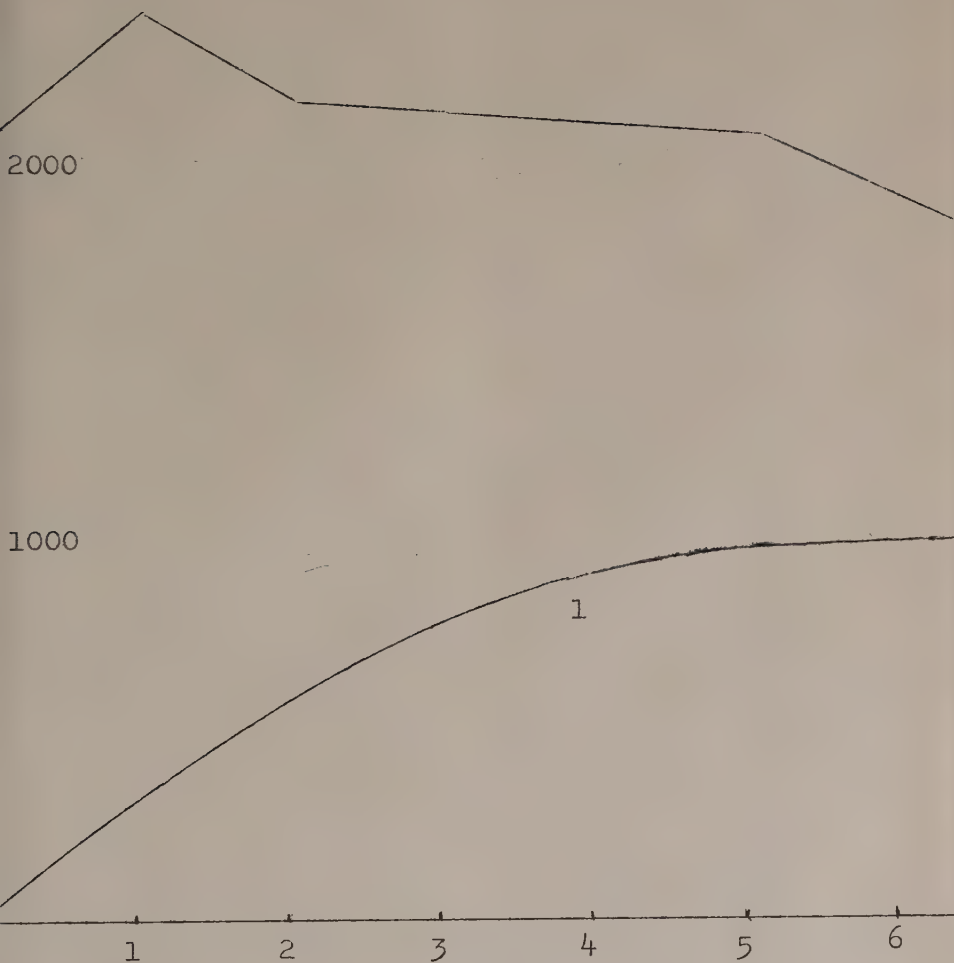
Des calculs quantitatifs n'ont pas été possibles, puisqu'il s'agit de mictions simples et non pas de recueils des 24 heures. Par

Quantité
d'Iode¹²⁷
thyroïdien
en µg (1)

Figure 1 -

C.C.

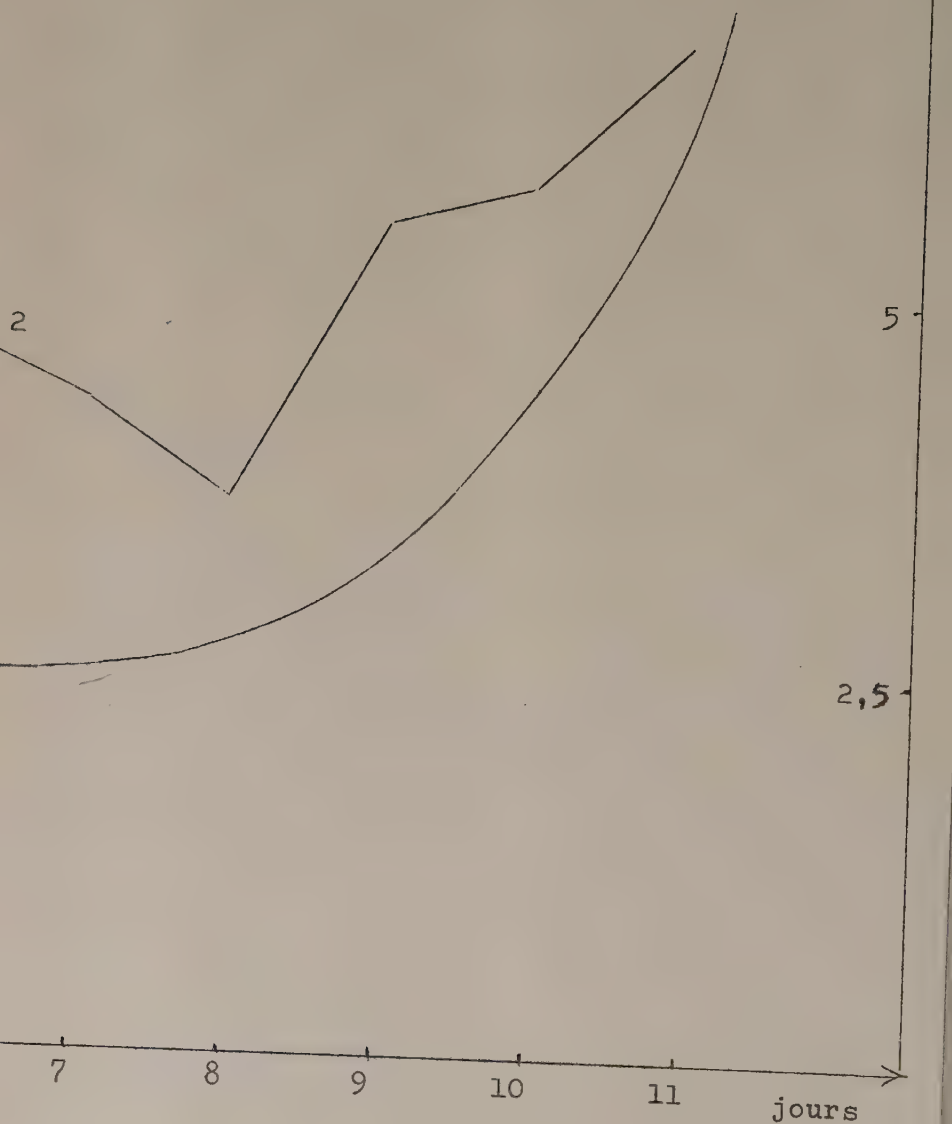
Evolution des quantités
et d'iode stable plasmatique



Traitement

d'iode stable thyroïdien
ique hormonal

② Iode¹²⁷ pla
matique
hormonal
en $\mu\text{g}/100\text{cm}^3$
7,5



contre, des chromatographies sur papier (Partridge) ont permis d'étudier les % des différentes fractions iodées.

Les Figures (2) et (3) montrent respectivement les profils des chromatographies des urines recueillies 1 heure après la 1ère dose thérapeutique et 5 h 30 après la 7e dose thérapeutique (+ 2 jours).

(voir figures 2 et 3, p. 103 et 105)

Les fractions retrouvées sont les mêmes qu'avant traitement.

Cependant, il faut noter que pour les urines de la 1ère heure après le début du traitement, on trouve un petit pic supplémentaire bien séparé entre les fractions X et iodure.

Ce pic, avec une activité moindre, se retrouve dans le 2e recueil correspondant aux urines de la 6e heure après le début du traitement ; il n'est plus visible par la suite.

Il faut noter également que l'activité relative due à l'iodure, reflet du pouvoir de captation de la thyroïde, évolue dans des larges limites en fonction du temps comme le montre le tableau II où sont consignés les % d'iode minéral et d'iode organique.

Etude sous traitement

Tableau II. Chromatographies urinaires
(comptages en Iode 125) % d'iode minéral et
d'iode organique (x + F + MIT + DIT).

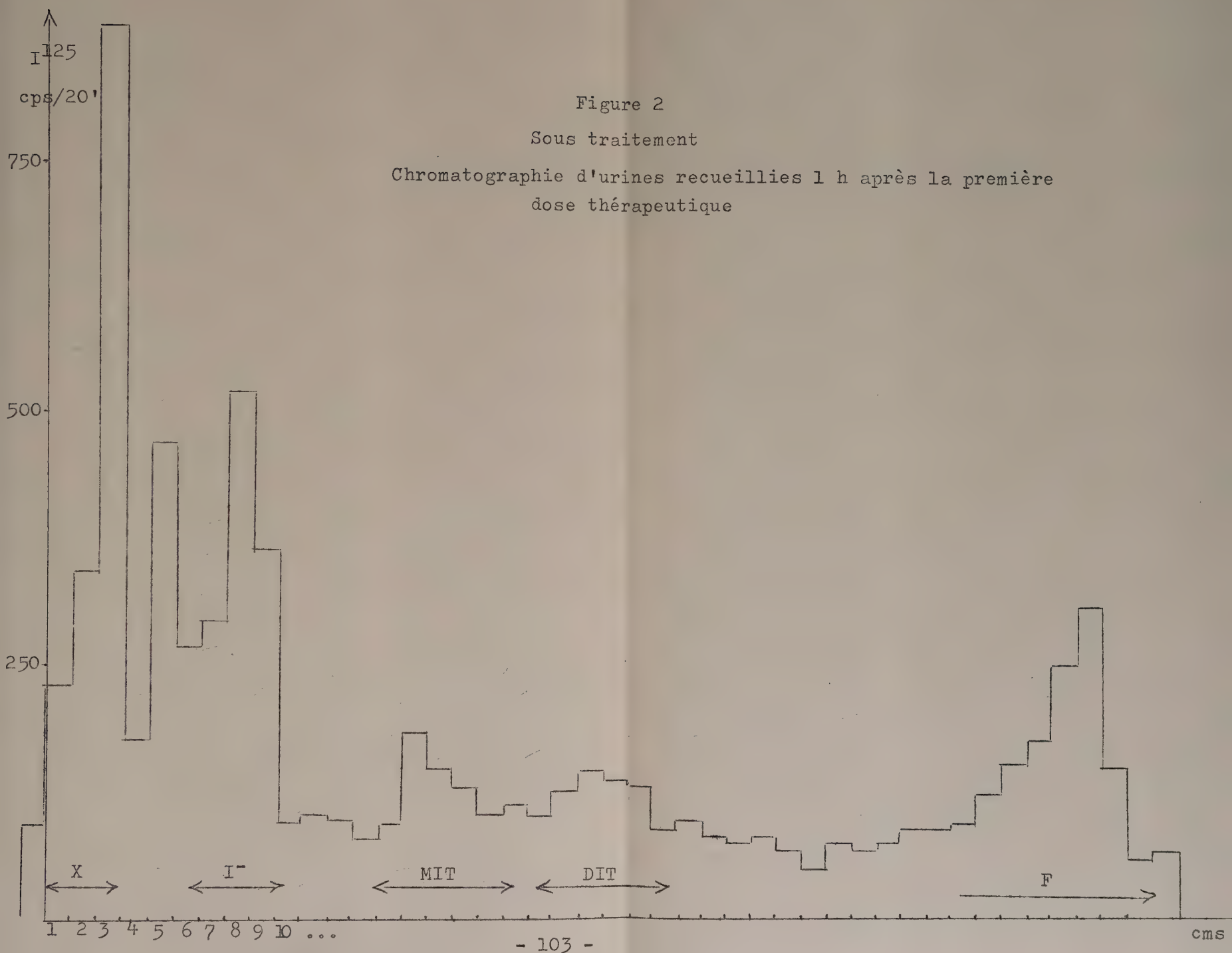
	Iode ¹²⁵ minéral en %	Iode 125 organi- que en %
+ 1 H	15	85
+ 6 H	15	85
+ 1 j	39	61
+ 2 j	78	22
+ 3 j	94,6	5,6
+ 5 j	97	3
+ 6 j	94,2	5,8
+ 8 j	85	15
+ 9 j	39	61
+ 10 j	49	51

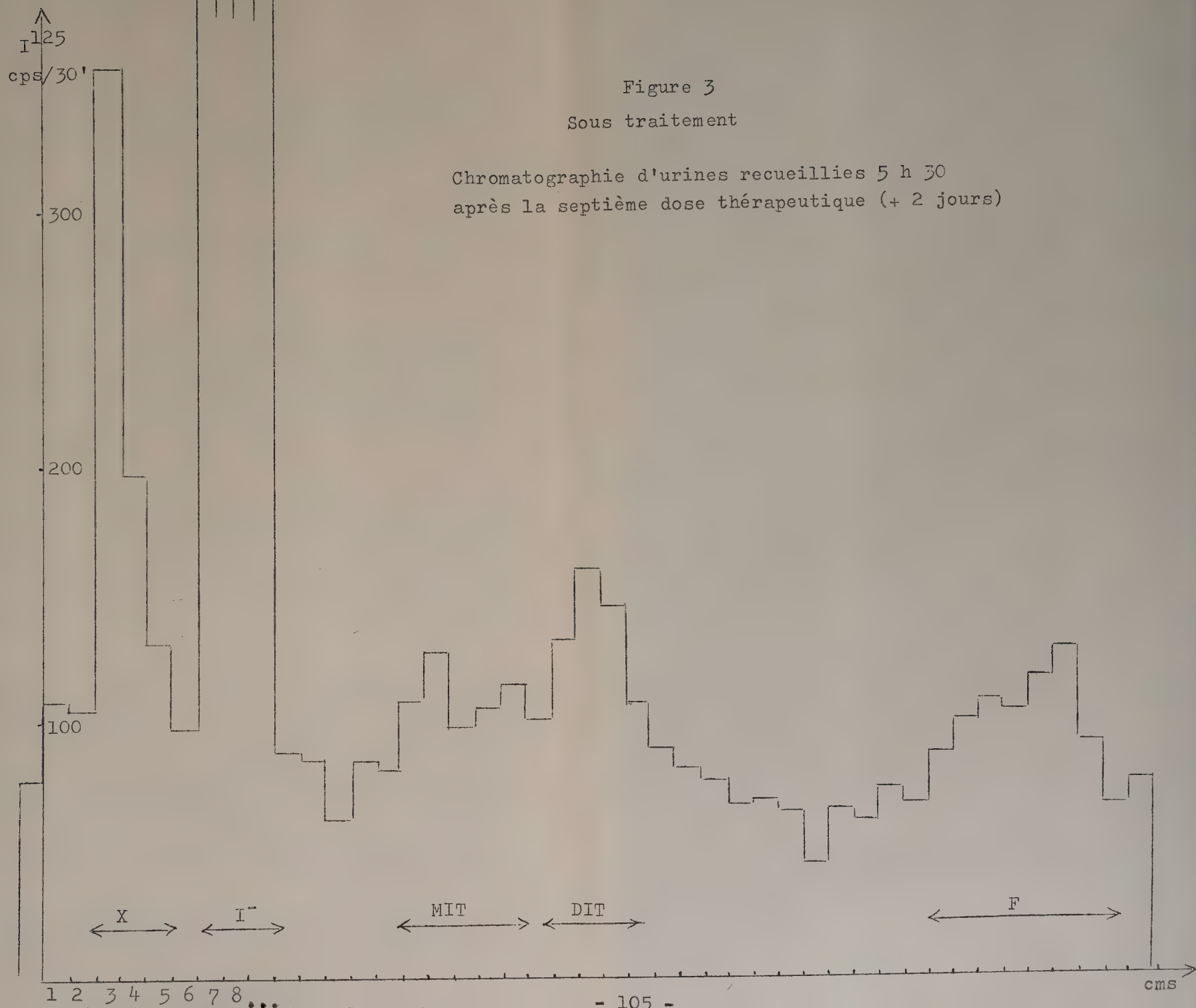
Par contre, les activités retrouvées au niveau des pics des différentes fractions d'iode organique sont plus constantes. Le tableau (III) montre les pourcentages de ces différentes fractions comparées entre elles, si on ne tient pas compte de l'iode minéral.

Tableau III

Etude sous traitement. Chromatographies urinaires (comptages en Iode 125)
% des fractions (en faisant abstraction de l'iode minéral).

	X	F	MIT	DIT
1 H	61	21	7	10
6 H	30	28	6	37
1 j	32	23	13	33
2 j	38	22	16	24
6 j	36	24	18	21
8 j	39	21	14	27
9 j	33	20	15	32
10 j	32	18	15	36





Enfin sur la figure (4) ces différents pourcentages ont été représentés sur des courbes établies en fonction du temps.

(voir figure 4 p. 109)

Au cours de la lère journée, les courbes sont différentes de celles obtenues avant traitement.

Du 2e au 6e jour, période correspondant à une entrée faible d'iode dans la thyroïde, les % des différentes fractions sont à peu près constantes et très voisines de ceux trouvés avant traitement, à partir de la 6e heure après l'administration de la dose unique d'Iode 125.

A partir du 6e jour les % des fractions X, F et MIT diminuent légèrement et seule la proportion de DIT augmente. Cette augmentation correspond au niveau de la thyroïde à une nouvelle accumulation d'iode et au niveau du plasma à une augmentation du taux d'iode hormonal.

Enfin il faut signaler que les analyses d'iode stable de bandes de papier de chromatographie ont été effectuées par radioactivation neutronique. Les résultats ne sont pas très précis, mais ils permettent de montrer d'une part que les activités spécifiques de l'iode contenu dans les différents pics sont comparables, d'autre part que ces activités spécifiques sont assez voisines de celles prévues par le calcul (en tenant compte de l'activité spécifique de surcharge).

Examen sous traitement après une dose tra-
ceuse d'iode 131.

L'injection intraveineuse d'une quantité

minime d'I 131 a été faite 6 jours après le début du traitement, alors que la quantité d'iode thyroïdien était d'environ 1000 µg.

La courbe de fixation est représentée sur la fig. 5.

(voir figure 5 p. 111)

Le maximum, toujours très précoce est de 48 % suivi d'une pente à décroissance très nette au début (28 % à la 24e heure).

Après le 2e jour, période qui correspond à une perturbation de la cinétique la sortie d'Iode radioactif est très ralentie.

La sortie d'iode radioactif de la glande dans les 2 premières journées n'est pas due à de l'iode hormonal radioactif. En effet les mesures d'activité plasmatique montrent que le PBI 131 est relativement faible (tableau IV).

Tableau IV

Mesures plasmatiques après injection d'iode 131
au cours du traitement

	Iode 131 plasmatique total en %/litre	PBI 131 en % / litre
+ 1 j	1,86	0,24
+ 2 j	0,41	0,16
+ 3 j	0,32	0,31
+ 4 j	0,46	0,41
+ 5 j	0,46	0,44

Il n'a pas été possible étant donné la faible activité injectée de compter les bandes de chromatographies urinaires en Iode 131.

Figure 4

C.C. Urines Iode 125 + Iode 127

% de X . F . MIT . et DIT

(déterminées sur des échantillons urinaires prélevés
juste avant l'administration d'une dose)

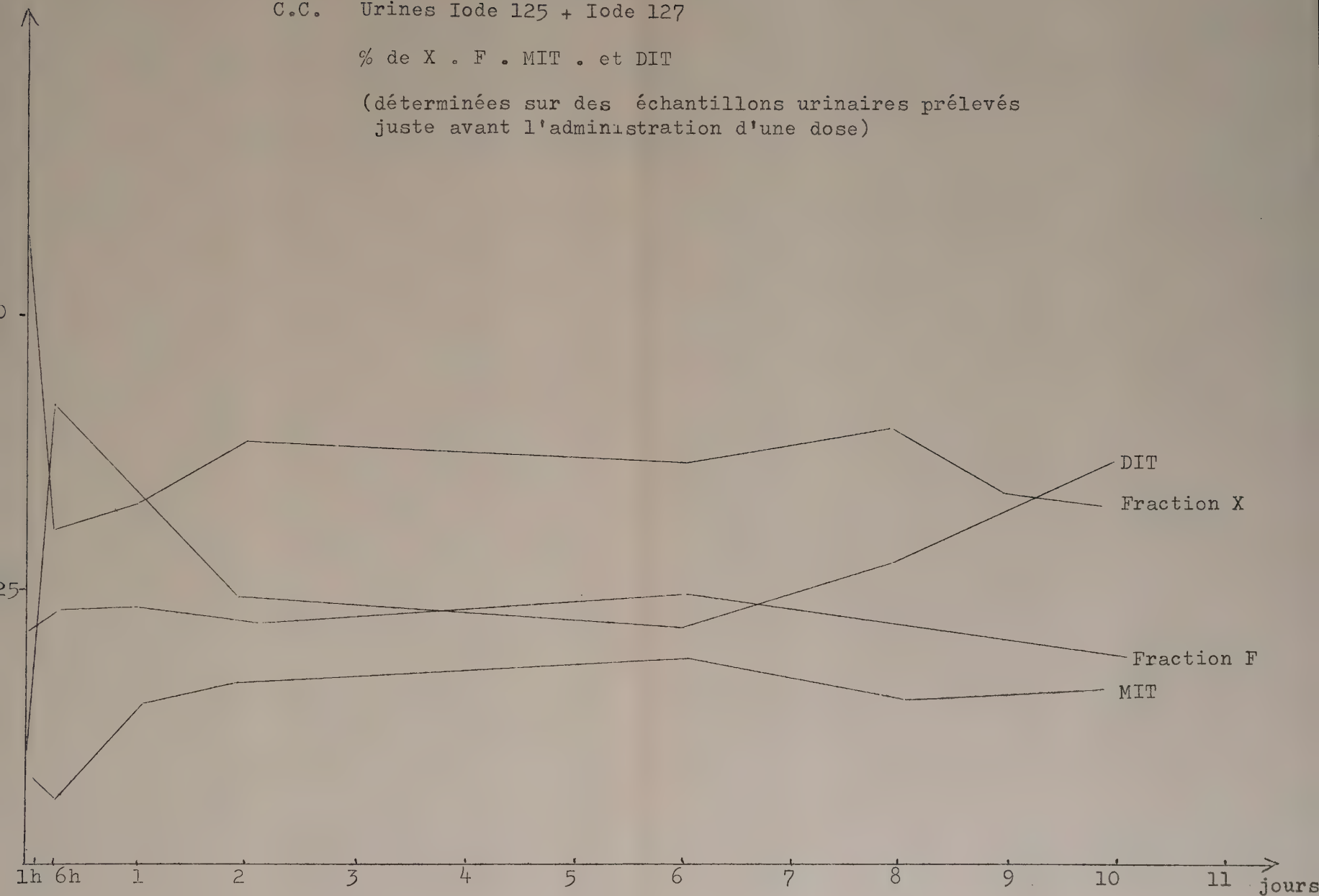
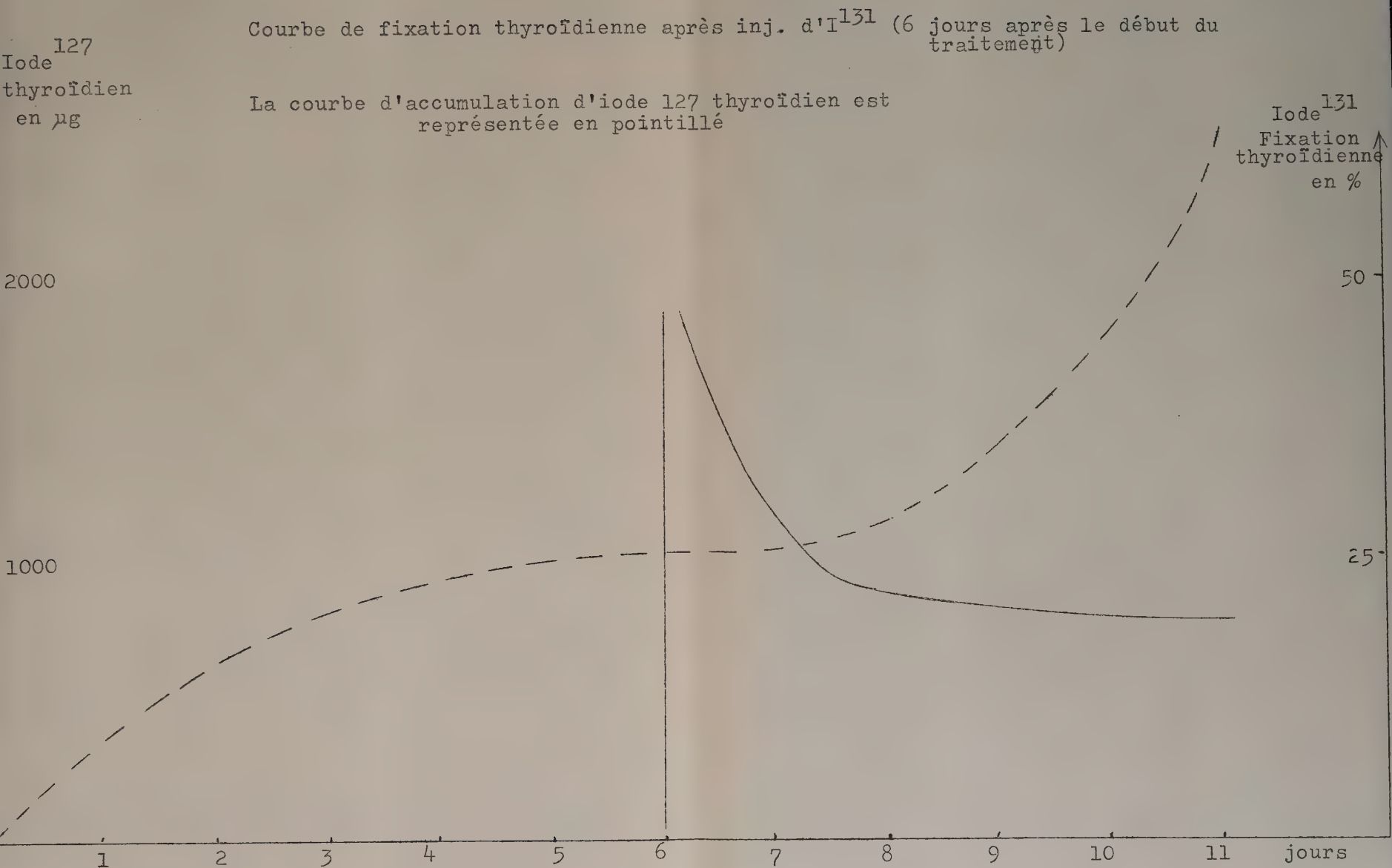


Figure 5



DISCUSSION DES RESULTATS

I. Examens avant traitement

A. Méthodologie et diagnostic

- Le 1er point mis en évidence en comparant les résultats des 2 examens pratiqués avant traitement par l'iode est la difficulté d'établir le diagnostic de défaut d'iodotyrosine-désiodase chez un enfant ayant un goître par trouble de l'hormonogénèse peu de temps après la naissance et ayant été traité précocément et d'une manière continue par les extraits thyroïdiens.

- Le 2e point concerne l'utilisation de l'iode 125 qui nous semble être l'indicateur de choix pour le diagnostic des troubles de l'hormonogénèse :

D'abord au point de vue dosimétrique, l'iode 125 est déjà favorable par rapport à L'Iode 131 chez les adultes normothyroïdiens car les noyaux des cellules bordantes sont très peu iodés, donc le risque cancérigène est moindre.

Chez l'enfant atteint d'un trouble de l'hormonogénèse, cet avantage est encore plus net puisque le renouvellement de l'iode intrathyroïdien est plus rapide.

L'iode 125 est également l'indicateur de choix parce que comme nous l'avons déjà vu, il permet d'effectuer des mesures d'activité in

vitro sur des échantillons peu radioactifs.

- Le 3e point à souligner est l'intérêt de tracer une courbe de fixation Thyroïdienne précise, avec des points de mesures précoces. Le seul examen de cette courbe dans le cas qui nous intéresse, permet déjà d'établir le diagnostic du trouble en iodotyrosine-déshalogénèse, et de déduire un certain nombre de renseignements importants, par exemple l'extrême petitesse du pool d'iode thyroïdien métabolisable.

- 4e point : quant aux examens plasmatiques et urinaires, nous avons essayé non seulement de mettre en évidence les iodotyrosines, mais également de préciser la cinétique des différentes fractions iodées.

B. Aspects quantitatifs et cinétiques.

Bien que le bilan soit court, on peut le considérer comme complet, puisqu'au bout de 6 jours, la radioactivité encore présente dans la Thyroïde et en dehors de la Thyroïde est pratiquement nulle. D'autre part, bien qu'aucun contrôle des entrées et sorties totales d'iode stable n'ait été fait, on peut considérer qu'il existe pendant cette courte période d'examen, un équilibre thyroïdien, la quantité d'iode ingérée chaque jour ayant été estimée à 50 ug.

La meilleure méthode permettant d'interpréter les résultats expérimentaux au point de vue quantitatif est l'application du "principe d'occupation", qui nous a déjà permis d'"approximer" à 8 ug la quantité d'iode Thyroïdien métabolisable. Cette même méthode peut être utilisée pour calculer les quantités d'iode circulant : le temps de séjour de l'iode hor-

monal radioactif est de $0,210^{-1}$ j par litre de plasma, le temps de séjour pour les iodotyrosines est de : $0,214^{-1}$ j. Ces "occupations" correspondent à des quantités d'iode hormonal de $1,05 \text{ ug}/100 \text{ cm}^3$, et d'iodotyrosines de $0,107 \text{ ug}/100 \text{ cm}^3$. Des résultats similaires ont été trouvés directement par analyse, par activation : Iode plasmatique total $1,5 \text{ ug}/100 \text{ cm}^3$, iode fixé sur la Dowex 50 (c'est à dire iode hormonal + iodotyrosines) : $1,05 \text{ ug}/100 \text{ cm}^3$.

Les concentrations plasmatiques moyennes en iode minéral n'ont pas pu être calculées, mais elles doivent être très faibles, encore plus faibles que celles trouvées pour les iodotyrosines.

Si d'autre part, on considère que le volume de distribution de l'iode hormonal exprimé en litres d'équivalent plasmatique est de 15% du poids du corps soit 2,41 pour un poids de 15 kgs, on s'aperçoit que la quantité d'iode hormonal présente à la périphérie est de : $2,4 \times 10,05 = 25 \text{ ug}$, quantité d'iode beaucoup plus élevée que la quantité d'iode contenue dans la Thyroïde. On comprend dans ces conditions que les signes d'hypothyroïdie ne soient réapparus que longtemps après la cessation du traitement par les extraits thyroïdiens ; en effet une quantité relativement faible d'iode restant dans la glande Thyroïde devait suffire à entretenir une sécrétion hormonale convenable. Le goître n'est lui-même vraisemblablement réapparu que lorsque le pool d'iode Thyroïdien est arrivé à un niveau très bas.

Enfin plusieurs constatations peuvent être faites à propos de l'évolution relative des différentes fractions iodées retrouvées dans les urines. Les activités relatives de l'iode 125 contenu dans ces différentes fractions

deviennent constantes dès la 6e heure , par conséquent, les activités spécifiques correspondantes sont vraisemblablement égales à tout moment à partir de la 6e heure, et comparer les activités de MIT, DIT, X et F revient à comparer des quantités d'iode stable. Par exemple le rapport

$$\frac{\text{MIT urinaire}}{\text{DIT urinaire}}$$

peut être considéré comme ayant une signification physiologique. Ce rapport est égal en moyenne à 0,61 il est inférieur à celui qui est trouvé généralement dans le tissu Thyroïdien normal (environ 0,9):

On sait également que dans les cas de goître endémique ou sporadique, le rapport $\frac{\text{MIT}}{\text{DIT}}$ est supérieur à l'unité traduisant une perturbation de l'hormonogénèse au niveau du couplage des iodotyrosines.

Les résultats que nous avons trouvés pourraient donc être une preuve supplémentaire que les processus de l'hormonogénèse ne sont pas touchés en dehors du déficit enzymatique.

Cependant, il est impossible d'identifier le rapport

$$\frac{\text{MIT urinaire}}{\text{DIT urinaire}} \quad \text{au rapport} \quad \frac{\text{MIT Thyroïdien}}{\text{DIT Thyroïdien}}$$

On ne sait pas, en effet avec certitude si les fractions X et F sont dérivées des iodotyrosines. L'étude des courbes des fractions urinaires dans les 6 premières heures semblerait être en faveur de leur origine "iodotyrosinique" puisque les pourcentages de MIT et DIT baissent fortement alors que les pourcentages de X et F augmentent.

II. Examens pendant le traitement.

L'étude comparée des courbes des quantités d'iode accumulé par la thyroïde et des quantités d'iode hormonal circulant permet de distinguer 3 périodes.

- une lère période correspondant aux 5 premiers jours : les quantités nettes d'iode entrant dans la Thyroïde sont respectivement de 310 μg pour le 1er jour, 250 μg pour le 2e jour, 210 μg pour le 3e jour, 150 μg pour le 4e jour et 80 μg pour le 5e jour.

La quantité d'iode hormonal circulant devient pratiquement maximale après 24 heures et reste constante pendant les 4 jours suivants.

Si on fait abstraction des iodotyrosines dont le renouvellement doit toujours être rapide, il semble donc bien que la quantité d'iode hormonal formé à l'intérieur de la glande devienne de jour en jour plus faible.

- La 2e période couvre les 6e, 7e et 8e jours. La quantité d'iode contenue dans la Thyroïde reste constante. La quantité d'iode hormonale circulant diminue passant de 5,35 μg à 3,67 $\mu\text{g}/100 \text{ cm}^3$, soit une perte de 1,68 $\mu\text{g}/100 \text{ cm}^3$, soit au total 40 μg environ si on considère que le pool de distribution de l'iode hormonal est de 2,4 litres. La quantité d'iode hormonal apparemment dégradée chaque jour serait donc égale à $40/3$, soit environ 13,4 μg). Si dans le même temps, la sécrétion d'iode hormonal par la Thyroïde était nulle. De toute façon, on doit supposer que pendant cette période, la capacité de transformation de l'iode en iode hormonal dans la Thyroïde est très réduite donc pratiquement nulle.

Tout se passe comme si la possibilité d'iodation des molécules de Thyroglobuline était arrivée à saturation, comme s'il s'était produit un arrêt dans la néosynthèse de Thyroglobuline.

- La 3e période commence à partir du 9e jour. En réalité, lorsque la quantité d'iode contenue dans la Thyroïde avait atteint 100 ug il ne s'agissait pas d'un nouvel équilibre. A partir du 9e jour, l'accumulation d'iode par la glande thyroïde répond d'une manière plus intense qu'auparavant. (260 ug le 9e jour, 400 ug le 10e jour et 600 ug le 11e jour).

Parallèlement, le taux d'iode₃ plasmatique hormonal passe de 3,67 ug/100 cm³ à 6,72 ug/100 cm³. Soit une augmentation totale de 73 ug pour l'ensemble du pool d'iode organique extrathyroïdien.

Cette augmentation d'iode hormonal circulant coïncide également avec une augmentation de la proportion de DIT excrétée dans les urines. Les pourcentages d'activité correspondant aux diverses fractions urinaires étaient constantes depuis le 2e jour et assez comparables à ceux obtenus avant traitement. Il est à remarquer que la fraction X était toujours relativement la plus importante alors qu'elle n'avait pas été retrouvée après le traitement du cas rapporté par Lissitzky et coll.

Par ailleurs, l'évolution des activités des fractions iodées urinaires dans les 2 premiers jours du traitement diffère complètement de celle que nous avons décrite au cours du bilan effectué avant traitement. En particulier, dans l'échantillon urinaire de la 1ère heure, la fraction X représente la partie la plus importante de l'activité retardée sur le chromatogramme, ce fait est en contradiction avec l'hypothèse faisant du composé X un dérivé de DIT.

Résultats obtenus après l'injection d'une dose unique d'I 131 pendant le traitement.

L'interprétation de ce test est malheureusement difficile puisqu'il a été effectué pendant une période de déséquilibre thyroïdien.

D'une part le traitement par l'Iode 127 n'est pas continu au cours de la journée et la cinétique de l'iode radioactif doit varier selon le moment de son injection par rapport aux prises d'iode stable.

D'autre part, les variations de la fixation thyroïdienne et donc de l'accumulation d'iode dans la glande ont été plus ou moins importantes d'un jour à l'autre. Par exemple la dissociation de la courbe de fixation obtenue ne permet pas de calculer les quantités d'iode sortant de la thyroïde en tant qu'iodotyrosines et en tant qu'iodothyronines.

Cependant la 1ère portion de la courbe doit bien correspondre à la sécrétion d'iode organique non hormonal. Il est à remarquer que la période biologique qui traduit cette décroissance initiale est beaucoup plus longue que celle obtenue avant traitement, ce qui est normal puisque les quantités d'iode mises en jeu sont beaucoup plus importantes.

La 2e partie de la courbe à partir du 2e jour correspond à un stockage et à une sortie d'iode hormonal le stockage devant intéresser un peu moins de la moitié de l'iode radioactif fixé par la glande. En réalité ces suppositions sont faussées puisque dans ce même temps le pouvoir de captation de la thyroïde a aug-

menté dans de larges proportions.

Par c ntre, si on compare les activités spécifiques du PBI et de l'iode thyroïdien 5 jours après l'administration d'Iode 131, c'est à dire à un moment où le PBI radioactif semble avoir atteint un maximum, on constate que ces activités spécifiques sont à peu près égales, les quantités d'iode stable étant calculées comme nous l'avons vu d'après les activités mesurées en Iode 125.

- Activité spécifique du

$$\text{PBI} = \frac{0,46 \% / \text{litre}}{67,2 \mu\text{g}} = 0,0068$$

- Activité spécifique de l'iode thyroïdien :

$$= \frac{18,5 \%}{2500 \mu\text{g}} = 0,0074$$

Ceci signifie d'une part que tout l'iode secrété par la thyroïde pendant le traitement est effectivement et uniquement de l'iode de surcharge donné comme traitement, et non pas d'iode préexistant dans la glande.

Cette égalité d'activité spécifique entre l'iode thyroïdien et l'iode hormonal circulant signifie d'autre part que les processus d'hormonosynthèse et de sécrétion d'iode hormonal sont devenus très rapides, dix jours après le début du traitement.

CONCLUSIONS

L'existence d'une erreur innée du métabolisme due à l'absence de l'enzyme iodotyrosine-déshalogénase tant dans la thyroïde que dans les tissus extra-thyroïdiens est bien établie par ces examens. L'effet heureux de la thérapeutique compensatrice par l'iode vient corroborer ces faits. L'apparition précoce peu après la naissance du goître associé à une hypothyroïdie, le caractère diffus du goître sont en faveur d'un trouble congénital de l'hormonosynthèse bien qu'une étude génétique n'ait pu être faite. Tout ce que nous savons, c'est que les parents de la petite C.C. ne sont pas consanguins et qu'elle est la benjamine de 2 soeurs nettement plus âgées qu'elle (11 ans et 13 ans) et euthyroïdiennes.

Pour conclure on insistera sur les points suivants :

a) En premier lieu la répétition des bilans thyroïdiens, pour la petite C.C. le 1er bilan effectué était normal surtout en ce qui concerne la courbe de "captation thyroïdienne" qui aurait pu faire égarer le diagnostic. Mais devant le tableau clinique manifeste d'hypothyroïdie et la gêne respiratoire précoce due au goître, un trouble de l'hormonogénèse quoique non encore précisé dans sa nature n'a pas été écarté et il a été demandé un 2e bilan en suggérant un arrêt plus prolongé du traitement.

b) L'arrêt prolongé du traitement retiendra en second lieu notre attention : En effet après un traitement compensateur par l'iode la thyroïde peut stocker assez d'iode pendant assez longtemps et donner des résultats apparemment normaux. Dans le cas particulier de la petite C.C. le 1er bilan effectué après un arrêt du traitement de 1 mois a été peu concluant, il a fallu 7 mois d'arrêt du traitement pour que le goître réapparaisse ainsi que les signes cliniques et pour qu'un 2e bilan ait pu établir le déficit en désiodase.

c) On insistera également sur l'intérêt des résines échangeuses d'ions dans la séparation des composés organo-iodés pour étayer le diagnostic. C'est seulement par la suite qu'on aura recours à des méthodes plus fines : chromatographie en particulier. Une fois le diagnostic orienté vers un déficit en iodo-tyrosine-déshalogénase, on est amené à pratiquer le test à la DIT marquée ; celui-ci est en effet fondamental pour affirmer le déficit d'une manière absolue. Dans le cas de la petite C.C. l'épreuve à la DIT est particulièrement positive. En effet les chromatographies sur papier en système butanol-acétique (Partridge) ont montré d'une façon précise que la DIT marquée est excrétée sans avoir subi de modification.

d) Soulignons de même l'intérêt de faire un bilan sous traitement après avoir fait un bilan avant traitement.

Ce bilan pratiqué en même temps que le "traitement (en faisant donner en même temps que chaque prise d'Iode 127 une très petite quantité d'iode 125) est destiné à mettre en évidence les premières réactions cliniques, évaluer la quantité d'Iode fixée par la thyroïde et essayer de déterminer le posologie

iodée la plus adéquate.

e) D'autre part, on ne saurait passer sous silence l'intérêt du traitement compensateur par l'iode minéral préconisé par Stanbury et au protocole actuellement bien établi. Ce traitement doit être surveillé et la posologie continuellement réadaptée en fonction des examens complémentaires (âge osseux par exemple) et de la demande thyroïdienne en iode.

Ce traitement semble être en effet bien logique car dans les cas de déficit en désiodase, la conséquence est une carence en iode par non récupération de l'iodure de recyclage provenant de la déshalogénéation des iodotyrosines (et dont la quantité est loin d'être négligeable), la synthèse des hormones thyroïdiennes se faisant normalement. Dans le cas particulier qu'il nous a été donné d'étudier, la carence iodée du tissu thyroïdien était extrême (d'après les calculs faits la quantité d'iode métabolisable contenue dans la thyroïde avant surcharge iodée était d'environ 10 μ g.).

f) Une dernière remarque est à suggérer : il semble que ce trouble de l'hormonogénèse de type II ne soit pas aussi rare qu'il est admis de le penser jusqu'à présent. En effet, devant un myxoedème congénital le premier geste du médecin praticien est souvent de donner un traitement par les extraits thyroïdiens de telle sorte que plusieurs cas d'hypothyroïdie congénitale par trouble de l'hormonogénèse échappent aux investigations des chercheurs. D'autres cas peuvent également passer inaperçus d'une autre façon, soit que le trouble ait été parfaitement compensé par un apport iodé "naturel" (alimentation riche en iode) massif, soit que l'insuffisance thyroï-

dienne congénitale ait pu rester latente et ne soit apparue qu'à la puberté du fait de l'augmentation physiologique des besoins de l'organisme en hormones thyroïdiennes à ce moment du développement. ^

Vu :

Vu :

Le Président :

Le Doyen :

Signé : Cl. LAROCHE

Signé : F. DELBARRE

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

Signé : R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

1. AZERAD E.
Métabolisme de l'iode.
Cahiers coll. méd. Hôp. Paris, 1960,
2, 65-68.
2. ALBERT A. and KEATING F.R. Jr.
Metabolic studies with I 131 labeled
thyroid compounds Distribution and ex-
cretion of radio-iodo-tyrosine in human
benigns.
J. Clin. Endocrinol., 11, 996, 1951.
3. BERHEIM M., BERGER M., UZAN R., CHAMBRON J.
Les causes du myxoedème congénital et
l'aspect génétique des maladies thyroï-
diennes.
Sem. des Hôp. de Paris, 1956, 32, 4104-
4112.
4. BERNHEIM M., BERTRAND J.
Le myxoedème congénital.
Rev. Prat., 1957, 7, 3165-3173.
5. BLANQUET P.
Séparation et dosage des A.A. iodés
et la thyroxine au moyen de résines é-
changeuses d'anions. Actes de la confé-
rence internationale sur l'utilisation
de l'énergie atomique à des fins pacifi-
ques. Genève, 1955, vol. 10.

6. BRICAIRE H.
In Colloque sur l'opothérapie thyroïdienne.
Presse médicale, 1960, 68, 2045-2047.
7. BERARD L., NOVEL A.
A propos de lésions squelettiques et articulaires chez les crétins myxoedémateux.
J. Radiol. 1930, 14, 329-331.
8. BECKERS C., M. DE VISSCHER.
Goître endémique et désiodase tissulaire
Rev. Franç. Et. cliniques et biol.
1961, 6, 3, 281-283.
9. CANLORBE P. et JOB J.C.
Hypothyroïdies et goîtres par trouble congénital de l'hormonogénèse.
Rev. du Prat., 1963, 13, 1447-1455.
10. CHAROSCOPOS S., GARGOULAS A., GIOKARAKIS T.
Sur un cas d'hypothyroïdie congénitale par trouble de l'hormonogénase.
18e Congrès Ass. Pédiatres langue française, 1961, 4, 28.
11. CODACIONI J.L. et JAQUET Ph.
Les troubles congénitaux de l'hormonogénèse thyroïdienne.
Gaz. Méd. Franç., 1966, 73, 2009-2016.
12. COMAR D., BLANQUET P., RIVIERE R., KELLER-SHOHN C.
Dosage de l'Iode lié aux différentes fractions protéiques plasmatiques au moyen de l'analyse par radioactivation.
Congrès intern. physique nucl. et Méd. nucl. Clermont-Ferrand, 1963, 14, 23-31.
13. CHOUFOER J.C., KASSENAAAR A.A.H. et QUERIDO A.
Syndrome of congenital hypothyroidism with defective dehalogenation of iodoty-

rosines.

J. Clinique endocrinol., 1960, 20, 983-1003.

14. CHOUFOER J.C. and QUERIDO A. MD.

Goître and hypothyroidism caused by defective dehalogénation of iodotyrosines.

Exposés annuels de biochimie médicale, Masson et C^o ed., T. XXV, 1964, 213-215.

15. CAMERON C.

Normal and abnormal diiodotyrosine metabolism in human subjects.

Biochem. J., 1960, 74, 323-329.

16. CLARK D.W., MILA J., VANDERLINE R.J.

Congenital goiter with Monoiodotyrosine in the serum.

Archives of internal medicine, 1960, 106, 275-279.

17. DE GROOT L.J., DAVIS A.M.

Studies on the biosynthesis of iodotyrosines.

Endocrinology, 1962, 70, 505-510.

18. DINGLEDINE, William S., PITTRIVERS, ROSALIND ET STANBURY J.B.

Nature and transport of the iodinated substances of the blood of normal subjects and of patients with thyroid disease.

J. Clinique endocrinol. et métabol., 15, 724, 1955.

19. DENYS P., CORBEEL L., VEN DEN DRIESCHE A. DE VISSCHER M., BECKERS C., VANDERSCHUEREN E.

L'exploration fonctionnelle de la thyroïde, 18e Congrès Ass. Pédiatres Langue Française, 1961, 1, 44-88.

20. DE VISSCHER M., MALVAUX P., POUCHON G.,
BECKERS C.
Le compartiment de l'iodure chez l'enfant.
J. Physiol., 1964, 56, 462-463.
21. DEBRE R., MARIE J., TUBIANA M., MICHEL R.,
ROYER P., LEVEQUE B.
Le crétinisme goîtreux sporadique par
anomalie congénitale de l'hormonosynthèse
thyroïdienne.
Ann. Péd., 1958, 34, 1493-1499.
22. fletcher P.E., LITVAK J., STANBURY J.B.
The capacity of normal man to deiodinate
iodotyrosine.
Acta Endocrinol., 1958, 29, 307.
23. FRASER G.R.
Association of congenital deafness with
goiter.
Ann. Hum. Genet., 1965, 28, 201-250.
24. GIROUD P., LISSITZKY S., ORSINI A., LOU-
CHET R., CODACCIONI J.L., GIRAUD F.
Faits cliniques. Hypothyroïdie congéni-
tale par défaut de l'iodotyrosine-
désiodase. Etude clinique, biologique et
tnérapeutique.
Pédiatrie, Tome XX, n° 4, 1965, 431-436.
25. GREGOIRE J.
Diagnostic d'un dysfonctionnement thy-
roïdien.
Conc. Méd., 1966, 88, 7719-7725.
26. HADDAD M.H. et SIDBURY J.B.
Defect of the iodinating system in con-
genital goitrous cretinism.
J. Clin. Endocrinol., 1959, 19, 1446-
1457.

27. HALMI N.S., PITT-RIVERS R.
The iodide Pools of the rate thyroid.
Endocrinology, 1962, 70, 660-668.
28. HUTCHINSON J.M., MAC GIRR E.M.
Hypothyroidism as an inborn error of
metabolism.
J. Clin. Endocrinol., 1954, 14, 869-886.
29. JOLY J.
Physiologie de la thyroïde. Données ré-
centes. Applications paracliniques.
Presse médicale, 1965, 73, 2095-2099 et
2157-2162.
30. JOSEPH R., CANLORBE P., JOB J.C.
Les hypothyroïdies par troubles congéni-
taux de l'hormonogénèse.
18e Congrès Péd. Langue française, 1961,
1, 158-204.
31. JOSEPH R., CANLORBE P., JOB J.C.
Les anomalies congénitales de l'hormo-
nogénèse thyroïdienne.
Presse Méd., 1962, 70, 619-621 et 711-
714.
32. JOSEPH R., JOB J.C.
Les stigmates biologiques d'hypothyroï-
die utilisables chez le nourrisson.
Vie méd., 1961, 42, 1238-1247.
33. JAFFIOL C., BALDET L., KHALIL R., SAADE F.
PASTORELLO R.
Goître congénital dans une même fratrie.
Rev. Franç. d'Endocrinol. clinique,
1969, 10, 1, 57-64.
34. JAFFIOL C., KHALIL R., PASTERELLO R.,
BALDET L., MIROUZE J.
Goître sporadique tardif de l'adulte
avec déficit enzymatique en déshalogé-
nase.

Rev. Française d'Endocrinol. clinique,
1969, 10, 1, 68-71.

35. KUSAKABE T., MIYAKE T.
Defective deiodination of ^{131}I -labeled
L-diiodotyrosine in patients with simple
goiter.
J. Clin. Endocrinol., 1963, 23, 132-139.
36. KUSAKABE T., MIYAKE T.
Thyroidal deiodination defect in three
sisters with simple goiter.
J. Clinique Endocrinol., 1964, 24, 456-
459.
37. LABADIE P.
Exploration fonctionnelle du corps thy-
roïde.
Rev. Prat., 1967, 17, 1386-1396.
38. LAROCHE Cl.
Les goîtres simples (en collaboration
avec Le Prat).
Bull. méd. 66, n° 2, p. 21, 30, 1952.

- Le traitement des goîtres simples
(en collaboration avec Laroche G.).
Sem. Hôp. de Paris, 37, n° 28, 1685-
1691, 1961.
39. LAROCHE Cl.
Les accidents dûs aux médications thy-
roïdiennes.
In les entretiens de Bichat Méd. L'Ex-
pansion scientifique française, éd.
p. 23-96, 1947.
40. LAROCHE G. et HIRSCH M.
Les troubles thyroïdiens d'origine iodée
goître, "Iode-myxoedème" et "Iode-
Basedow".
Presse Méd., 1960, 62, 2115-2122.

41. LISSITZKY S.
Biosynthèse des hormones thyroïdiennes.
Exposés annuels de biochimie méd., T.
XXV, p. 1-15, 1964.
42. LISSITZKY S., COMAR D., RIVIERE R.,
CODACCIONI J.L.
Etude quantitative du métabolisme de
l'iode dans un cas d'hypothyroïdie avec
goître due à un défaut d'iodotyrosine-
désalogénase.
Rev. Franç. d'études clin. et biol.,
1965, n° 6, vol. 10, 631-639.
43. MEYNIEL G., BLANQUET P., PLAGUE R., JOURDE
H.
Etude des composés iodés du sang au cours
de l'exploration fonctionnelle de la
thyroïde par les isotopes radioactifs.
Path. Biol., 1965, 13, 942-960.
44. MEYNIEL G.
L'utilisation des résines échangeuses
d'ions pour l'étude de la cinétique de
formation des tyrosines et thyronines
iodées dans la glande thyroïde.
Thèse sciences, Bordeaux, 1958.
45. MICHEL R.
Données récentes sur la physiologie des
hormones thyroïdiennes.
13e Congrès Ass. Pédiatres langue fran-
çaise, 1961, 1, 1-43.
46. MICHEL R.
Dans : Précis d'anatomie et de physiolo-
gie humaine.
Masson et C°, chapitre : La glande thy-
roïde.
47. ROCHE J., MICHEL O., LISSITZKY S.
Sur la désalogénation enzymatique des

iodotyrosines par le corps thyroïde et sur son rôle physiologique.
Biochem. Biophysica Acta, 1952, 9, 161-169.

48. ROCHE J., MICHEL O., MICHEL R., LORBFMAN A., LISSITZKY S.

Sur la deshalogénéation enzymatique des iodotyrosines par le corps thyroïde. Son rôle physiologique.
Biochim. Biophysica Acta, 1953, 12, 570-576.

49. PITT-RIVERS R.

The Biosynthesis of thyroid hormones. Symposium on the thyroid gland.
J. Clin. Path., 1967, 20, 318-321.

50. ROCHE J. et SALVATORE G.

Les troubles congénitaux de l'hormonogénèse thyroïdienne.
Masson Ed., Paris, 1965, p. 51-63.

51. SACREZ R., JUIF J.G., MANDRY J., KELLER-SHOHN C., RIVIERE R. et COMAR D.

Le syndrome de Pendred ; Etude critique, clinique et génétique.
Semaine des Hôpitaux (Annales de Pédiatrie), 1967, n° 1.

52. SAPELIER J.G.

Les hypothyroïdies infantiles avec glande thyroïde en place normale.
Thèse Méd. Nancy, 1965.

53. SEINCE J.M.

Le Myxoedème congénital par troubles de l'hormonogénèse de type I.
Thèse Méd. Paris.

54. SAVOIE J.C., KERA M., GALI P., PEILLOU F. et DREYFUS G.

Un cas d'hypothyroïdie avec goître par trouble de la tyrosine deshalogénase.
Annales Endocrinol., 1962, 23, 368-377.

55. STANBURY J.B., KASSENAAR A.A.H., MEIJER J.W.A.

The metabolism of mono and diiodotyrosine in certain patients with familial goiter.

J. Clinique Endocrinol., 1956, 16, 848.

56. STANBURY J.B., MD, KASSENAAR A.A.H. PHD
MEIJER J.W.A. and TERPSTRA.

The occurrence of mono and diiodotyrosine in the blood of a patient with congenital goiter.

J. Clinique Endocrinol. Metab., 1955, 15, 1216-1226.

57. STANBURY J.B.

Cretinism with goiter : a case report.

J. Clin. Endocrinol., 1951, 11, 740-742.

58. STANBURY J.B. et HEDGE A.N.

A study of a family of goitrous cretins.

J. Clinique Endocrinol., 1950, 10, 1471-1484.

59. TUBIANA M.

Le goître conception moderne.

Rev. Franç. et clin. et biol., 1962
7, 469-476.

60. TUBIANA M., PEREZ R.

Iode radioactif et exploration fonctionnelle du corps thyroïde.

Path. Biol., 1963, 11, 1070, 1083.

61. TUBIANA M. et VALLEE G.

Etude de la fonction thyroïdienne chez l'enfant grâce à l'iode radioactif.

Path. Biol., 1959, 7, 1259-1277.

62. TONG W., TAUROY A. and CHEIKOFF I.L.
The métabolism. I 131 labeled diiodotyrosine.
J. Biol. chem., 207, 59, 1954.
63. VALLEE G.
Exploration par l'iode radioactif du corps thyroïde chez l'enfant.
Med. inf., 1966, 3, 259-275.
64. VAGUE J., LISSITZKY S., SIMONIN R., CODACCIONI J.L., BOYER J., MILLER G., et AUDIBERT G.
Hypothyroïdie infantile avec goître identification de mono et iodotyrosines dans le sang et les urines. Résultat favorable du traitement par l'iode.
Ann. Endocrinol., 1962, 23, 213-219.
65. VIGNALOU J. et BOUCHON J.P.
Goîtres simples.
Paris, Maloine, 1968 Collection "Pour le praticien".
66. WILDE F., NEZELOFF C.
Aspects histopathologiques des goîtres avec troubles de l'hormonosynthèse.
Annales An. Path. 1966, 11, 397-414.
67. SHANE S.R., JONES J.E., FLINK E.B.
Familial goiter and congenital nerve deafness.
J. Clin. Endocrin. 1965, 25, 1085-1090
68. CODACCIONI J.L., PIERRON H., ROUAULT F., BISMUTH J. et AQUARON R.
Hypothyroïdie infantile par défaut d'iodotyrosine déshalogénase : 4 cas nouveaux.
Annales d'Endocrin., T. 31, n° 6, nov.-déc. 1970. Communication 11 mars 1970 Sté Endocrinologie.

69. VAGUE J. et CODACCIONI J.L.

Bilan de 7 ans de traitement par l'iode
d'un premier cas d'hypothyroïdie infantile
par défaut de désiodation des iodotyrosines.
Communication 11 mars 1970 de la Sté
d'Endocrinologie.

70. CODACCIONI J.L., PIERRON H., ROUAULT F.,
AQUARON R. et JAQUET Ph.

Hypothyroïdie infantile par défaut d'iodo-
tyrosine déshalogénase .
Résultats du traitement par l'iode de 5
cas ; 8 ans de recul dans un cas.
Communication 11 mars 1970 de la Société
d'Endocrinologie.

